

日本神経治療学会・神経免疫学会合同

重症筋無力症 (Myasthenia gravis:MG) の治療 ガイドライン

はじめに

< ガイドライン活用にあたって >

本ガイドラインは現在施行されている治療法のエビデンスを示したもので、すべての症例に均一に当てはまる画一的な治療法ではない。主治医が個々の患者に特有な臨床症状・データに配慮して、適切な治療法を選択するための指針であり、主治医の判断により治療法は選択されるべきである。

< 治療目的 >

症状を寛解に導き、再発を予防して生命予後、機能予後を改善すること。本症は小児、あるいは稼動年齢相に多い疾患であるので、これらの患者に通常の学校生活または社会活動を可能にすることにある。

< エビデンスの選択法 >

治療に関する文献は The Cochrane database、MEDLINE により検索を行ない、選出した。さらに査読制度の確立した邦文誌などからも選出した。各文献のエビデンスレベルは Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) の基準に従って決定した。

- . 抗コリンエステラーゼ薬
 - 1. 薬剤の種類
 - 2. エドロホニウムテスト
 - 3. 副作用
 - 4. 保険適応
- . 胸腺摘除術
 - 1. 本邦での胸腺摘除術
 - 2. 胸腺摘除術の作用機序
 - 3. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有効性
 - 4. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有害性
- . ステロイド治療
 - 1. 作用機序
 - 2. 有効性
 - 3. 有害性
- . ステロイド以外の免疫抑制薬
 - 1. tacrolims hydrate (FK506、プロGRAF)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 有害性
 - 2. azathioprine (AZP：イムラン、アザニン)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 有害性
 - 3. ciclosporine (CYA：サンディミュン)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 副作用
 - 4. cyclophosphamide (CPA：エンドキサン)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 副作用

- 5. mycophenolate mofetil (セルセプト)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 有害性
- . 血液浄化療法
 - 1. 目的
 - 2. 各治療法の評価
 - A. 二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP)
 - B. 免疫吸着療法 (immuno absorption IA)
- . 免疫グロブリン大量療法
 - 1. 効果発現機序
 - 2. 有効性
 - 3. 血液浄化療法との比較
 - 4. 副作用
- . 成人眼筋型 MG の治療方針
- . 成人全身型 MG の治療方針
- . 小児 MG の治療方針
- . 高齢者 MG の治療方針
 - . Sero-negative MG の治療方針
 - . クリーゼの治療方針

・抗コリンエステラーゼ薬

抗コリンエステラーゼ薬はすべての型の MG に使用され、ほとんどの症例に有効であるが過剰投与によりコリン作動性クリーゼを起こすことがある。本薬剤は根治療法ではなく、あくまでも対症療法である。

1. 薬剤の種類

経口薬では pyridostigmine bromide (メスチノン)、distigmine bromide (ウブレチド)、ambenonium chloride (マイテラーゼ)、neostigmine bromide (ワゴスチグミン) がある。注射薬では neostigmine bromide と、診断用に使用される静注用の edrophonium chloride (アンチレックス)がある。作用時間が短い pyridostigmine bromide が最も使い易いが、長期罹患例・重症例では効き目が弱いことがある。

通常 pyridostigmine bromide 1錠(60mg)/日から始め、症状をみながら、あるいはテンシロンテストで確認しながら増量する。通常投与量は3錠/日程度までである。作用時間の長い ambenonium chloride や distigmine bromide を使用することもあるが、コリン作動性クリーゼに十分注意する必要がある。この場合、硫酸アトロピン静注、あるいは気道確保が必要となることもある。

2. エドロホニウムテスト

アンチレクステスト、テンシロンテストと呼ばれることもある。抗コリンエステラーゼ薬投与量の決定にはエドロホニウムテストを用いるのが良く、軽症例より重症例で有用である。すでに内服している抗コリンエステラーゼ薬があれば、その効果がなくなる頃におこない、静注による改善が顕著であれば、更に経口抗コリンエステラーゼ薬を追加する。症状が不安定な場合には、あまり頻回にエドロホニウムテストをおこなうとコリン作動性の副作用を起こす。

エドロホニウムテストは、原則として1回エドロホニウム 1 アンプル(10mg)を使用する。はじめ 2mg を 15 30 秒位かけて緩徐に静注し、その時点で明らかな変化がなければ 45 秒後に反応を見たらうで残りを追加する。

3. 副作用

腹痛、下痢、嘔吐、流涎、流涙、発汗などのムスカリン作用を予防するため硫酸アトロピン(0.4- 1.5mg) と併用することがある。循環器系の副作用として、徐脈、AV ブロック、発作性洞頻脈、失神発作などの報告がある¹⁾。

Munsat²⁾ の総説では、抗コリンエステラーゼ薬は MG の筋力低下の改善に役立つが、大量長期投与ではその効果が低下する、筋力低下を伴う MG 症状の悪化は運動終末や運動終盤を含む神経筋接合部の障害による、この状態は電気生理学的、形態的、薬理的に抗コリンエステラーゼ薬中止により改善する、それゆえ抗コリンエステラーゼ薬使用にあたり、注意深く、最低量を、ときに drug holiday を交え使用するべきであると述べられている。

4. 保険適応

経口薬、注射薬、テンシロンテスト、点眼薬ともに保険適応がある。

<まとめ>

抗コリンエステラ - ゼ薬は重症筋無力症自体を治療するものではなく、日々の症状に対する対症療法である。使用に対しては長期投与による副作用を考慮し、薬効が現れるまで漸増し、必要最小量を使用するよう努めるべきである。

参考文献

- 1) [] Arsura EL, Brunner NG, Namba T et al. Adverse cardiovascular effects of anticholinesterase medications. Am J Med Sci 293: 18-23, 1987
- 2) [] Munsat TL. Anticholinesterase abuse in myasthenia gravis. J Neurol Sci 64:5-10, 1984

・胸腺摘除術

胸腺腫を有するMG症例は胸腺腫の治療が主体となるため、本稿では、非胸腺腫MG患者に対する胸腺摘除術の効果について主に述べる。今日では一般的に胸腺摘除術は、胸腺腫の有無に拘わらず、MGに対する基本的な治療法として位置づけられていると判断される。

1. 本邦での胸腺摘除術

本邦で開発された拡大胸腺摘除術(extended thymectomy: ET)は、胸骨縦断により被膜内胸腺のみならず周囲の脂肪組織内にある胚中心やハッサル小体を持った胸腺組織を可能な限り郭清する方法であり、MGの治療として施行する胸腺摘除の標準術式である。正岡らの報告[1]によると、MGの寛解率は非胸腺腫例において6ヶ月で15.9%、1年で22.4%、3年で36.9%、5年で45.8%、10年で55.7%、15年で67.2%、20年で50.0%であった。胸腺腫例では6ヶ月で17.5%、1年で27.5%、3年で32.4%、5年で23.0%、10年で30.0%、15年で31.8%、20年で37.5%であった。両群とも、効果発現には6ヶ月から3年を要し、10年以上経過しても改善傾向が持続している。予後に関しては、非胸腺腫例、発症から手術までの期間が短く、そして、年齢が若い程、寛解率が高かった。この結果、全身型MG患者では、発症早期にETを行うことが推奨されている。

1987年の厚生省免疫性神経疾患研究班の全国調査では[2]、疫学調査対象1533例中832例(54.3%)で胸腺摘除術が施行され、その病理組織所見では、胸腺腫295例(35.5%)、非腫瘍性胸腺異常378例(45.9%)、異常なし159例(19.1%)であった。その効果は、著効ないし有効とする率が、胸腺腫群93.8%、非腫瘍性胸腺異常群94.4%、正常胸腺群90.4%と報告され、3群間で大差なく、胸腺腫は必ずしも予後を悪くする因子にならないとする従来の報告[3]に一致した。一方、胸腺腫自体を完全に摘出できない浸潤性胸腺腫や、胸膜・心外膜への播種、リンパ・血行性の遠隔転移を呈する悪性胸腺腫には、術後放射線治療法が行われているものの、通常非浸潤性胸腺腫と比べて

その予後は非常に悪い[4]。

2. 胸腺摘除術の作用機序

胸腺は、MG の発症機序および治療の標的として重要な臓器である。非胸腺腫 MG 患者に対する胸腺摘除術の主な作用機序としては、1) 抗体生産の場、2) 抗原蛋白質 (AChR) の発現部位、3) 活性化T細胞の集積部位、4) 抗原提示細胞の存在部位などの除去ということになるが、それ以外にも、5) MHC クラス II 蛋白質の発現、6) サイトカイン発現亢進、7) 免疫細胞の positive・negative selection の場などが関連していると考えられている。

3. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有効性

非胸腺腫 MG 患者に対する胸腺摘除術の効果に関するランダム化比較試験 (randomised controlled trial: RCT) は見付からないため、現時点では有効性不明である。2000 年、Gronseth & Barohn は、MG と胸腺摘除術との関係を論ずる 310 文献の中から、術後経過・予後を記述した 28 文献、21 のコホート研究を選び、メタ・アナリシスを行った[5]。このシステムテック・レビューでは、まず、MG の予後を次の 4 つのアウトカム (medication-free remission、 asymptomatic、 improved、 survived) に定義し、次に、21 のコホート研究から胸腺摘除群と非摘出群での 4 つのアウトカムの頻度を抽出し、relative rate を計算し、統計学的に胸腺摘除の効果を検定した[8-36]。その結果、3 つのコホート研究を除き、残りの 18 研究では、胸腺摘除と MG アウトカム (medication-free、 asymptomatic、 improved) の間には相関があった。手術群と非手術群の間には、予後に関連する他の因子が存在する。例えば、胸腺摘除を受けた患者は、手術を受けていない患者より、術後により積極的な内科的治療を受けた可能性が挙げられる。年齢、性別、MG の重症度の因子を補正しても胸腺摘除と MG improved の間には相関があった。同時に存在する多くの多因子を補正した研究で、胸腺摘除と MG improved の間には矛盾する関連因子があった。例えば、術式の違い (trans-cervical、 trans-sternal、 and extended trans-sternal) と MG アウトカムで、相反する結果が出ていることがその因子になる。以上の結果より、「現時点では、非胸腺腫重症筋無力症の治療手段として、胸腺摘除術が有効とするエビデンスは明確でない」と結論した。但し、臨床的には、胸腺摘除は MG の緩解・改善の可能性を高める一つのオプションであると推奨している。

4. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有害性

現在では、MG 症状のコントロールが不十分な症例でも、その死亡率は1%以下である[6]。胸腺摘除術に関連する合併症としては、全体として 33%、その内訳として、クリーゼに伴う急性呼吸不全 (6%)、感染症 (11%)、反回神経・横隔膜神経などの神経損傷 (2%) などが報告されている[6]。近年、術後合併症をさらに少なくする目的にて、Video-assisted thoracoscopy thymectomy が開発され、その有用性が検討されている[7]。

<まとめ>

現時点では、胸腺摘除術は全身型 MG 症例がその適応となり、発症早期に拡大胸腺摘除術を行うことが推奨される。眼筋型の場合は、自然寛解もあり、また、ステロイド治療が有効とされており、胸腺摘除術は施行しないのが一般的である。従って、半年から 1 年間は内科的治療で経過観察し、眼症

状の再燃・難治例や全身型へ移行した例を中心に胸腺摘除の適応を考えるべきである。

参考文献

- [1] Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20- year review. Ann Thorac Surg. 62(3):853-859, 1996
- [2] 高守正治. 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 年度報告書,227-245, 1988
- [3] Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. Neurology. 51(4): 1198-1200, 1998
- [4] Monden Y, Nakahara K, Nanjo S, et al. Invasive thymoma with myasthenia gravis Cancer, 54:2513-2518, 1984
- [5] Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 55:7-15, 2000
- [6] Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al. Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. Ann Surg 226:324-334, 1997
- [7] Mack MJ. Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. Chest Surg Clin N Am 11:389-405, 2001

．ステロイド治療

1．作用機序

ステロイド薬はその免疫抑制効果を期待して投与される。神経筋接合部に対しての直接作用も有し、前シナプス性には ACh 遊離促進的に MG 症状に対して良い方向へ、後シナプス性には膜過分極作用で悪い方向で作用する。

海外では predonisone を用いた報告が多いが、本邦では prednisolone を用いることが多い。化学構造のごく一部が両者で異なるが、糖質コルチコイド作用および鉱質コルチコイド作用は同等であり、半減期がわずかに異なるのみであるため薬理作用はほぼ同等に考えて良いと判断される。ACTH は注射薬しかなく、ステロイド薬を上回る効果を認めたという報告もないため、本邦において MG 治療に使用されていないのが現状であると思われる。

2．有効性

ランダム化比較試験はなく、ステロイド薬の有用性を判断するために用いる文献のエビデンスレベルはいずれも低いと評価される。また、MG に対してステロイド薬を単独で使用した報告はなく、胸腺摘除術など、他の治療法との併用において有効性が述べられている[1-17]。改善率は 63.4%から 100%と高い報告[1-3,8,11,16,18]が多いため、ステロイド治療が有用であ

る可能性は充分あると考えられる。

ステロイド薬の導入に関して、初期から高用量(明確には定義できないが、概ね prednisone 1mg/kg/日 程度)を用いると回復は早いものの初期増悪を来しやすく[1,4,7,8]、44-48%もの症例に出現する[1,8]ばかりでなく、クリーゼを来す症例が稀ではない(8.6-20%)とする報告[7,8]もあり、低用量からの導入のほうが安全であると考えられる。MG 発症早期にステロイド薬を導入したほうが改善を得やすい[9,12]という報告があるが、胸腺摘除術後に MG 症状の改善が得られない症例に導入するという考えもあり、ステロイド薬の導入のタイミングに一定の見解はない。軽症 MG においては、ステロイドを導入せずに胸腺摘除術を施行することが一般的である。しかし、胸腺摘除術に先行してステロイド薬を導入することにより、手術を安全に施行することができ[1,3,11,13]、術後の症状の改善・安定を得やすいとする報告[3,11]もあり、呼吸筋・球筋の障害が目立ち、術後増悪が懸念される症例などでは胸腺摘除術前のステロイド薬導入が有効である可能性がある。

ステロイド薬を使用した場合、導入から 3 ヶ月以内に症状は改善し、しかもその改善状態は安定する[1,16]。その後の維持、減量のタイミングにエビデンスはない。しかし、実際上は胸腺摘除術に併用されることが多く、胸腺摘除術の効果発現には 6 ヶ月から 3 年を要するとされているので、症状の安定が得られるまでの間ステロイド薬の維持が必要な症例は多いものと思われる。短期に十分なステロイド維持投与をすると良いとする報告[18]もあるが、その具体的な期間などは記載されていない。あるいは prednisolone 100mg /隔日投与を 3-6 ヶ月間維持することで良好な治療効果を得られたとする報告[11]がある。維持療法では少なくとも数ヶ月以上ステロイド薬を服用することが多くなり、その副作用を軽減するために隔日投与が原則である。それでも副作用が問題になる場合には非投与日数を徐々に増して prednisolone 50-100mg を 3-7 日に一度の間歇投与で行うことにより良好な状態を保ち、副作用が軽減できたとの報告[14]がある。減量を急ぐと再増悪を来すことがあり[1]、prednisolone 5mg/月以下のゆっくりとした減量を勧める報告[6,10]がある。ステロイド薬の減量に伴い症状が増悪するような症例では免疫抑制薬の併用が試みられる。アザチオプリンの併用の有用性が報告されている[4,6,10]が、本邦では保険適応外使用である。新しく登場したタクロリムスには保険適応があり、まだエビデンスは見出せないものの効果が期待されている。なお、症状の寛解を維持したままステロイドから離脱できる症例は 26-38.8%に過ぎず[11,18]、他の治療の併用が必要とされる例が多い。

ステロイドパルス療法は通常 methylprednisolone 1000mg/日点滴静注 3 日間を 1 クールとして 1-3 クールを行う療法である。急性増悪期に用いる事が多く、2、3 クールで改善を得ることが多い[17,19-21]。初期増悪は目立たなく、内服ステロイド治療では症状のコントロールが困難な症例においては眼筋型 MG を含めて有効である可能性がある[17,19,20,22]が、重症例に用いる際には初期増悪のためにクリーゼに至ることがあるため注意を要する[21]。長期効果は不明であるが小児にステロイドパルス(methylprednisolone 30mg/kg/日)を用いて短期の有効性を示した報告[17]やステロイドパルスによって経口ステロイドの使用期間を短縮、あ

るいは減量できる可能性を指摘した報告[22]がある。

3. 有害性

ステロイドの使用期間や使用量により副作用の出現率は異なると考えられるが、MG 治療に際してもステロイドの副作用は高率（38-66.7%）に出現する[7,8,11]ので副作用の管理は大変重要である。副作用として易感染性、消化性潰瘍、糖尿病、高血圧症、高脂血症、骨粗鬆症（病的骨折）、大腿骨頭壊死、精神症状、血栓形成、白内障、緑内障など多彩である。特に易感染性はクレーゼの誘因になりやすいために注意を要する。いずれの副作用も年齢を問わず出現し得るし、白内障などステロイドを中止しても改善されない非可逆的な副作用も存在する。消化性潰瘍に対する H₂ 拮抗薬の予防的投与や耐糖能障害のチェック、定期的な眼科受診、骨粗鬆症予防など細やかな全身管理を必要とする。比較的大量にステロイド投与中に四肢筋力低下が進行した場合にはステロイドミオパチーの可能性を考慮し、稀ではあるが低カリウム血症を来した場合には筋無力症状を悪化させることもあることに留意する。また、prednisolone には催奇形性がないとされるので、MG 症状のコントロールが困難な妊婦への使用は、その有益性が勝ると判断されたら使用すべきであるとされる[15]。

参考文献

- 1) Mann JD, Johns TR, Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 26: 729-740, 1976
- 2) Cosi V, Citterio A, Lombardi G, et al. Effectiveness of steroid treatment in myasthenia gravis: a retrospective study. *Acta Neurol Scand* 84: 33-39, 1991
- 3) Yamaguchi Y, Saito Y, Baba M, et al. Favorable results of thymectomy combined with prednisolone alternate-day administration in myasthenia gravis *Jpn J Surg* 17: 14-20, 1987
- 4) Palace J, Newson-Davis J, Lecky B, et al. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 50: 1778-1783, 1998
- 5) Myasthenia Gravis Clinical study Group. A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 1157-1163, 1993
- 6) Miano MA, Bosley TM, Heiman-Patterson TD, et al. Factors influencing outcome of prednisone dose reduction in myasthenia gravis. *Neurology* 41: 919-921, 1991
- 7) Sghirlanzoni A, Peluzhetti D, Mantegazza R, et al. Myasthenia gravis : Prolonged treatment with steroids. *Neurology* 34: 170-174, 1984
- 8) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-Term corticosteroid treatment of Myasthenia Gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 15: 291-298, 1984
- 9) Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, et al. Randomized trial of azathioprine or

- prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 150: 59-62, 1997
- 10) Mentegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 235: 449-453, 1988
- 11) 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
- 12) Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with Myasthenia Gravis. *Eur Neurol* 32: 37-43、 1992
- 13) 原 元彦、深谷仲秀、望月葉子、他. 重症筋無力症 37 例の治療成績. *神経治療* 11: 57-65、 1994
- 14) Wakata N, Kawamura Y, Kobayashi M, et al.. Intermittent long-term adrenocorticosteroid treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 238: 16-18, 1991
- 15) 松井 真、黒田康. 重症筋無力症の妊娠・出産について. *神経治療* 14: 143-148、 1997
- 16) Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, et al. Long-Term Results of Corticosteroid Therapy in Patient with Myasthenia Gravis. *Eur Neurol* 32: 37-43, 1992
- 17) 鬼島正典、小宮山純、平山恵造. 難治性眼筋型重症筋無力症小児例に対する methylprednisolone pulse 療法. *神経治療* 5: 383-388、 1988
- 18) 若田宣雄、根本 博、新妻正道、他. 重症筋無力症とステロイド・ホルモン療法 - 減量、投与時期の変更により改善する症例を含めて -. *臨床神経* 32: 131-137、 1992
- 19) Lindberg C, Anderson O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 97: 370-373, 1998
- 20) Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 42: 1149-1153, 1985
- 21) 新井 洋、小宮山純、平山恵造. 全身型重症筋無力症に対する methylprednisolone pulse 療法. *神経治療* 15: 265-271、 1988
- 22) 土山雅例、湯浅亮一. 眼筋型重症筋無力症に対する間欠的 methylprednisolone pulse 療法. *神経治療* 12: 219-221、 1995

・ステロイド以外の免疫抑制薬

免疫抑制薬としてステロイド薬が第一選択であるが、ステロイド抵抗性あるいはステロイドの副作用のため使用できない場合に、以下の免疫抑制薬がステロイド薬と併用あるいは単独に用いられている。これらの免疫抑制薬の中で、国内での保険適応が承認されているのは tacrolimus hydrate (FK506: プログラフ) ただ一つであり、この薬物は、胸腺摘除術後の治

療においてステロイドの投与が効果不十分、又は副作用によりステロイドの使用が困難である全身型重症筋無力症にのみ保険適応がある。エビデンスレベルの高い (randomized double-blind placebo-controlled study) 臨床試験で有用性が確認された薬は azathioprine (AZP: イムラン、アザニン) と ciclosporin (CYA: サンデイミュン) の 2 種類であるが、現時点では、いずれも国内での保険適応の承認はされていない。近年、海外において MG の治療に試みられている mycophenolate mofetil (セルセプト) は、国内では移植領域の免疫抑制剤としての使用しか認められていない。

1. tacrolimus hydrate (FK506: プログラフ)

胸腺摘除術後の治療において、ステロイド薬の投与が効果不十分、又は副作用により困難な全身型 MG に対して保険適応あり。国内で行なわれた難治性全身型 MG を対象とした臨床試験によって、平成 12 年秋に国内の MG 治療薬としての保険適応が承認された。

A. 作用機序

FK506 は、AZA や cyclophosphamid に比べその作用機序は選択的で、活性化ヘルパー T 細胞に作用することで抗体産生 B 細胞を抑制する。T リンパ球内の FK 結合蛋白に結合して calcineurin を抑制することで、活性化 T 細胞の細胞質内 nuclear factor が核内に移行しなくなり、そのため interleukin 2 や他のサイトカインの産生が抑制される。ヘルパー T 細胞の活性が抑制されることで、B 細胞での抗体産生が抑制される。

B. 有効性

国内におけるステロイド抵抗性の全身型 MG 19 例の FK506 (3-5mg/day) の 4 ヶ月間の臨床試験で、改善した症例は 7 例 (37%) で、有意な抗 AChR 抗体価の減少が見られた。その後継続された最長 2 年にわたる長期投与試験でも効果の持続が認められた¹⁾。効果発現までの期間は 2-4 週後と早い、6 ヶ月後に改善を示した症例も見られた。ステロイドの減量が可能であった症例も認められた。海外においても有効例の報告がある²⁾。

C. 用法

通常、3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。副作用の発現を抑えるため、血中濃度 (トランプ値: およそ投与 12 時間後に採血) を 20 ng/ml 以下に保つのが望ましい (3-5mg/day の国内での臨床試験では 19 例中 1 例の一時期を除き全員 10 ng/ml 以下であった)。高い血中濃度が持続する場合には腎障害をきたしやすいことが知られている。

D. 有害性

国内の臨床試験では、リンパ球の減少以外重大な副作用はなかった。生ワクチン、ciclosporin、カリウム保持性利尿剤との併用は禁忌である。グレープフルーツなどの飲食物を含めて併用に注意を要する薬物が多いことに注意する。腎障害と、膵障害による耐糖能異常²⁾に注意を要する。

その他、頭痛、消化器症状、貧血、リンパ球減少、心筋障害、感染症、リンパ腫。

2. azathioprine (AZP: イムラン、アザニン)

MG に対して国内保険適応なし。ステロイド抵抗性あるいはステロイドが使用できない MG に対して、これまで欧米において最も多く使用されてきた免疫抑制薬である。

A. 作用機序

T リンパ球を標的とした細胞毒性の 6-mercaptopurine (6-MP) 誘導体で、プリン代謝拮抗薬として DNA 合成を阻害する。併用禁忌、注意の薬物に注意する。作用機序は T リンパ球を抑制することで間接的に T リンパ球依存性の B リンパ球による抗 AChR 抗体産生を抑制する³⁾

B. 有効性

症例数の多い open study では、78 例中 71 例 (91%) が AZP を含む治療で明らかな改善を示し⁴⁾、別の 99 例の open study では、71% の症例に有効であり、より高齢者群あるいは胸腺腫群で AZP の効果が期待できた⁵⁾。24 例の MG のうち 6 ヶ月以上 AZP が投与できた 18 例中 15 例 (83%) でステロイド投与量の 50% 以上の減量ないし臨床症状の改善が得られ、AZP を中断した 6 例全例は症状が悪化した⁶⁾。AZP で 6 ヶ月以上臨床的に安定している 15 例の MG で、AZP 中止後 8 例 (53%) が 3~11 ヶ月後に悪化し、6 例は免疫抑制薬の再投与が必要となった⁷⁾。これらの結果は AZP の有効性と、その中断には注意を要することを示している。

ステロイドと AZP の効果を比較する randomized prospective clinical study が 2 つ報告されている。全身型 MG 41 例にステロイド (20 例) と AZP (21 例) をランダムに割り当て、平均観察期間 30 ヶ月で筋力改善等の臨床改善効果には両剤に差はなかったが、AZP の方がステロイドより治療失敗例が少ないことから AZP の方がステロイドより臨床効果があると報告された。更にこれら単剤に抵抗性を示す重症例では両剤の併用が奏効しうる⁸⁾。他の報告では、例数は全身型 MG 10 例と少ないが、AZP (5 例) とステロイド (5 例) の 1 年間にわたる randomized study では、AZP 群の 2 例は副作用のためステロイドへ移行した。他の AZP 群の 2 例は 1 年後に改善が見られずステロイドに変更後顕著な改善が見られ、ステロイドの方が副作用の点からも用いやすかったと逆の結果が報告もある⁹⁾。

エビデンスレベルが b と最も高く、ステロイドとの併用ではあるが AZP の有効性を明確にした報告は、MG 34 例による 3 年間にわたるステロイド+ AZP (15 例) またはステロイド+placebo (19 例) の randomized double-blind placebo-controlled study¹⁰⁾ で、症状の寛解を維持しながら併用薬のステロイドの減量が可能かどうかを指標とした臨床試験である。その結果では、1 年後の AZP 群と placebo 群間のステロイド必要量には差がみられなかったが、2 年後および 3 年後において AZP 群が placebo 群に比べて有意にステロイド量が少なく、特に 3 年後では AZP 群ではステロイドが中止できた。さらに placebo 群では悪化や寛解導入失敗例が多いことも AZP の有用性を示した。

AZP は作用発現まで数ヶ月かかり、最大効果発現には 1~2 年を要するとされている³⁾

C. 用法

50 mg/day から開始し、副作用に注意しながら 5-7 日間ごとに 25-50 mg/day 増量する。通

常維持用量は 2-3 mg/kg/day。

D. 有害性

感染症、肝障害、白血球減少症、血小板減少症、赤芽球癆¹¹⁾。嘔気嘔吐、脱毛（稀）、膝炎。催奇性のため妊婦は禁忌。しかし AZP 中断による重大な MG 悪化が考えられる場合は、やめるかどうかの最終判断は妊婦にゆだねる¹²⁾。長期使用によるリンパ腫発生のリスクが高くなる可能性があり¹³⁾、癌既往例では禁忌。稀ではあるが 2 年以上の長期服用者でネフローゼ症候群と AZP との関連を示唆する報告がある¹⁴⁾。

3 . ciclosporin (CYA : サンディミュン) : MG に対して国内保険適応なし

免疫抑制薬として臓器移植領域以外にも種々の自己免疫疾患に幅広く使用されている。

A. 作用機序

CYA は FK506 と同じく活性化 T リンパ球の細胞内のシクロフィリンに結合して、calcineurin を抑制することで IL-2 等のサイトカインの発現を抑制する。活性化ヘルパーT細胞を抑制することで抗体産生 B 細胞を抑制する。

B. 有効性

いくつかの CYA の有効性を示す小規模な open study が散見されているが、エビデンスレベルの高い報告 (b) には、中等ないし大量の経口ステロイド治療にもかかわらず臨床症状の強い全身型 MG 39 例の 6 ヶ月間の CYA と placebo を用いた randomized double-blind placebo-controlled study がある。この報告では、MG の臨床症状をスコア化して客観的評価を行った。その結果、CYA 群 (20 例 8 例が改善) の方が placebo 群 (19 例中 2 例が改善) と比較して有意に MG の臨床症状の改善と、抗 AChR 抗体価の有意な減少が見られ CYA の有用性を指摘した¹⁵⁾。

AZP と CYA との間で行われた randomized double-blind study では、投与 1 年後の AZP 群 (18 例中 12 例改善) と CYA 群 (18 例中 14 例改善) とでは臨床効果の改善度には差がなく、両者とも MG 治療に用いられる¹⁶⁾。

Open study による MG 57 例の 6 ヶ月以上の長期 CYA 投与結果¹⁷⁾ では、年齢・重症度・罹病期間と関係なく、1~2 ヶ月で効果が見られ平均 7 ヶ月で最大効果に達し、55 例 (96%) が改善を示した。症状の悪化なく PRED (併用 38 例) の減量 (29 例) や中止 (7 例) が可能であり、臨床症状の改善は AZP に比べて早く、1-2 ヶ月で効果が発現するのが CYA の特徴とされる。

C. 用法

5 mg/kg/day を 2 回に分けての服用するのが標準であるが、腎障害と高血圧に注意が必要で、血中濃度 (トラフ値) を 100-200 ng/ml にする。血清クレアチニンや血圧が上昇すれば減量する。トラフ値が 100 ng/ml 以下になれば 3-4 週ごとに 1 mg/kg/日増加させる。

D. 副作用

特に腎毒性、高血圧に注意が必要である。長期 CYA 投与 9 例中 8 例に投与 6 ヶ月から 1 年

の間に血清クレアチニン値の上昇が見られている¹⁸⁾。他のシリーズでは、6ヶ月以上 CYA 投与の 57 例中 16 例 (28%) に平均 48% の血清クレアチニン値の上昇が見られ、うち 15 例は 55 才以上の高齢者であった¹⁷⁾。また、CYA 中止後も血清クレアチニンが低下しなかった 5 例は 62 才以上で¹⁷⁾、高齢者においては臨床改善が得られれば、できるだけ早く CYA を減量したほうがよい。長期投与の 57 例中 6 例 (11%) に癌 (皮膚癌 4 例、子宮癌・リンパ腫各 1 例) が発症した¹⁷⁾。

その他、感染症、肝障害、頭痛、多毛、歯肉肥厚、てんかん、振戦、水分貯留、脳症、アナフラキシー、リンパ腫。

4. cyclophosphamide (CPA : エンドキサン) : MG に対して国内保険適応なし

他の薬剤が使用できない場合に選ばれる。

A. 作用機序

CPA はアルキル化薬剤で、T 及び B リンパ球に細胞毒性を示す。

B. 有効性

エビデンスレベルの低い open study しか報告がなく、症例の多くはプレドニゾンを併用している。症例数の多い CP の報告は 2 つだけである。ひとつは MG 42 例の open study で、CPA を経口 (3-5 mg/kg/day) あるいは静注 (5 日間 200 mg) で用い、25 例 (60%) が無症状となった¹⁹⁾。他の報告は、MG 27 例の open study で、経口 CPA (1~2mg/kg/day) で 22 例 (81%) が改善した²⁰⁾

少数の症例報告では、ステロイド抵抗性の MG 3 例に、AZP を併用した CPA の静注パルス (350-500 mg/m²) を 4~12 週間隔で行い、臨床症状が改善した国内の報告がある²¹⁾。しかし、後述するごとく種々の有害性があり、より選択性の高い薬物がある今日、使用されなくなってきている。

C. 用法

経口では 1-2 mg/kg/日あるいは 3-5 mg/kg/日。静注で 5 日間 200 mg あるいは 350-1000 mg/m² を月 1 回投与。出血性膀胱炎の予防のために水分補給が必要である。

D. 有害性

骨髄抑制、出血性膀胱炎、膀胱線維症、嘔気嘔吐、脱毛、不妊症、色素沈着、発癌性 (膀胱、血液系)、間質性肺線維症、胃炎、催奇性、低ナトリウム血症、(大量で) 心筋障害。

(補遺)

近年、エビデンスレベルの高い (Ib) 報告がなされた。全身型 MG23 例に対して、シクロフォスファミドをパルスとして、月 1 回静注投与する (初回は 500mg/m²) 実薬群 12 例と、偽薬群 11 例とで 1 年間にわたる randomized-double-blind の治験が行われた¹⁾。その結果、実薬群では 6ヶ月および 1 年後での併用ステロイド薬の有意な減量が見られ、1 年後においては筋力が偽薬群に比べ有意に改善した。月 1 回静注するシクロフォスファミドのパルス療法は重大な副作用はみられず有用であることが明らかにされたことから、今後 MG 治療の選択肢

の一つとして用いられることが予想される。

- 1) (Ib) Gustavo De Feo L, Schottlender J, Martelli NA, Molino NA Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve, 26:31-36, 2002.

5. mycophenolate mofetil (セルセプト): 国内では移植領域以外の保険適応なし

A. 作用機序

mycophenolate mofetil は生体内でミコフェノール酸に加水分解され、de novo 系のプリン合成経路を選択的に阻害することにより T および B リンパ球を抑制する。

B. 有効性

MG 治療では海外におけるエビデンスレベルの低い case report や少数例の case series しかない。それらは他の免疫抑制剤からの変更可能事例²²⁾、併用プレドニゾンの減量可能例^{23,24,25)}、難治 MG の MM 追加による改善例の報告²⁶⁾であり、MG 改善効果の発現までの期間は AZP より早いとされる。現在のところ MG の治療薬としては確立されていない。

C. 用法

1 回 1g を朝と夕の 2 回食後に服用する。

D. 有害性

MG の臨床試験では下痢と白血球減少以外特に重大な副作用は見られない²¹⁾。(。移植領域の使用での副作用では、免疫グロブリン減少、高尿酸血症、白血球減少症が多く、重大な副作用として感染症、汎血球減少、好中球減少、リンパ腫、悪性腫瘍(特に皮膚)、消化管潰瘍等が報告されている。

参考文献

1. () 小西哲郎、吉山容正、高守正治、他。重症筋無力症における FK506 (タクロリムス) 長期投与 (最長 2 年間) の有用性。臨床神経 (会) 2001 .
2. () Evoli A, Di Schino C, Marsili F et al. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. Muscle Nerve 25: 111-114, 2002.
3. (,review) Drachman DB. Myasthenia gravis. N Eng J Med 330: 1797-1810, 1994.
4. () Mertens HG, Hertel G, Reuther P et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). Ann NY Acad Sci 377: 691-699, 1981.
5. () Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 505: 589-594, 1987.
6. () Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann Neurol 15: 602-605, 1984.

7. () Hohlfeld R, Toyka KV, Besinger UA et al. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neurol* 17: 238-242, 1985.
8. (b) Gajdos P, Elkharrat D, Cheveret S et al. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of a second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 56: 1157-1163, 1993.
9. (b) Bromberg MB, Wald JJ, ForsheW DA et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*, 130: 59-62, 1997.
10. (b) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B et al. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 50: 1778-1783, 1998.
11. () 藤山二郎、山村修、和野雅治、他。重症筋無力症に対し azathioprine 使用中に赤芽球癆を呈した 1 例。 *神経治療* 17: 599-603, 2000.
12. () Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 52: 447-452, 1999.
13. () Hohlfeld R, Michels M, Heininger K et al. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 38: 258-261, 1988.
14. () Scadding GK, Sweny P, Wilson SG et al. Glomerulonephritis, thymoma and myasthenia gravis. *Q J Med* 206: 187-193, 1983.
15. (b) Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 681: 539-551, 1993.
16. (b) Schalke BCG, Kappos L, Rohrbach E et al. Immunosuppressive therapy of myasthenia gravis results of double-blind trial -cyclosporin A (CsA) versus azathioprine (AZA). *Jikeikai Med J* 37(Suppl): 165-169, 1990.
17. () Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 55: 448-450, 2000.
18. () Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 244: 542-547, 1997.
19. () Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C et al. Stable remission in myasthenia gravis. *Neurology* 31: 32-37, 1981.
20. () Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 43: 155-156, 1988.
21. () 長谷川 節、本田英比古、海老澤俊浩、他。重症筋無力症における cyclophosphamide パルス療法の検討。 *神経治療* 13 : 51-58, 1996.
22. () Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe

refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology* 51: 912-913, 1998.

23. () Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 58: 94-96, 2001.

24. () Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 56: 97-99, 2001.

25. () Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. *Muscle Nerve* 23: 1287-1289, 2000.

26. () Schneider C, Gold R, Reiners K et al. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 46: 79-82, 2001.

・血液浄化療法

1. 目的

グロブリン分画に存在する抗アセチルコリン受容体抗体により重症筋無力症が発症すると考えられるので、血漿交換療法はその液性因子を除去するために行なわれる。

2. 各治療法の評価

現在までの報告は、いずれも血液浄化療法単独のものではなく、ステロイドを含む何らかの免疫抑制薬を併用している。

A. 二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP)

単独でのデータには乏しい。Yeh ら 1) は 30 例に DFPP を連日と隔日で施行した。臨床的には連日施行例で 80%、隔日施行例で 60%に効果を認め、連日が有意に優れていたことを報告した。本邦では厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班報告書に高守 2) による 58 例の調査結果の報告がある。58 例中 57 例は他の治療法との併用であるが、有効以上が 63.2%であった。

B. 免疫吸着療法 (immuno adsorption IA)

1994 年 Antozzi ら 3) は、免疫療法抵抗性の MG 2 例に免疫吸着療法を行い、その有効性を報告した。Shibuya ら 4) は抗体陽性でクリーゼ後の 20 例 (胸腺腫 6 例を含む)に、トリプトファンカラムで免疫吸着を隔日 5 回施行し、11 例で改善、9 例は不変であった。胸腺過形成例で有意に改善率が良かったが、胸腺腫例では有意に改善率が悪かったと報告している。Grob ら 5) は 16 例の全身型重症 MG に IA を隔日 4 回、12 例で改善した。Flachenecker ら 6) は嚥下、呼吸筋障害を伴う重症 MG に protein A で IA を施行し良好な結果を得た。Schneidewind ら 7) は薬物療法が著効しなかった MG 4 例に 3 回の (1 例は 11 回) IA を施行し、全例に改善をみとめた。

現在の免疫吸着療法は通常血流速度 70-80ml/分で、血漿量として 1 回 2300-2500ml 処理する方法が取られている。なお本法による抗体除去は一時的であり、急性増悪期に使用するが、他の根治的治療法と組み合わせる必要がある。

参考文献

- 1) Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. Acta Neurol Scand 99:147-151, 1999
- 2) 高守正治: 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班. pp.227-245, 1988
- 3) [III] Antozzi C, Berta E, Confalonieri P et al. Protein-A immunoadsorption in immunosuppression-resistant myasthenia gravis. Lancet 343:124, 1994
- 4) [IIb] Shibuya N, Sato T, Osame M et al. Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:578-581, 1994
- 5) [III] Grob D, Simpson D, Mitsumoto H et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. Neurology 45:338-344, 1995
- 6) [III] Flachenecker P, Taleghani BM, Gold R et al. Treatment of severe myasthenia gravis with protein A immunoadsorption and cyclophosphamide. Transfus Sci 19:43-46, 1998
- 7) [III] Schneidewind JM, Zetl UK, Winkler RE et al. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis patients: a six year follow-up. Ther Apheresis 3:298-302, 1999

・免疫グロブリン大量療法

1. 効果発現機序

本療法の作用機序としては抗 idotype 抗体効果、自己抗体産生抑制、自己抗体との競合作用、局所補体吸収作用、リンパ球増殖や病的サイトカイン産生抑制、T-cell 機能の変化と接着因子の抑制、Fc 受容体の変調とブロックなどの仮説が提唱されているが 1) 未だ結論は得られていない。しかも、IVIg 前後の抗 ACh-R 抗体価の変動は一定しておらず 2-5) 抗体価低下のみでは本療法の有効性を説明できない。

本法は難治性 MG に使用が勧められるが、残念ながら本邦では保険適応はない。通常、ギランバレー症候群 (献血 Venilon- I R) 、CIDP (献血 Glovenin- I R) で認められていると同様に IV IgG 400mg/kg /日、5 日間投与がおこなわれる。

2. 有効性

Arsura ら 6) は 12 例の急性増悪した全身型 MG に 400mg/kg を 5 日間投与した。11 例は 3.6±2.7 日で改善し始め、8.6±4.6 日で最高に達し、効果は 52±37 日持続した。有効性は 92%であったと報告している。Gajdos ら 7) は 21 例に 2g/kg の IVIg を行い、25 日後に 10 例に有効であったと報告している。Cosi ら 8) は 37 例に 2g/kg、IVIg 5 日間投与し、70%に有効と報告した。しかし、6 例という少数例の経験であるが、有効でなかったとの報告もある 9)。

3. 血液浄化療法との比較

IVIg は、血漿浄化療法と比べ特別な装置も必要とせず、容易に施行することができる。しかしどちらが更に有効であるか、その判定は難しい。両者を比較した報告は 3 編あるが、一方は有意差はなく 10)、他方 PE の方が優れているとの報告もある 11)。しかし、IVIg で効果が認められなかった症例に PE が有効であったとの報告 12) もあり、両者の比較は今後の検討が必要である。

4. 副作用

副作用は 1-15%、通常 5%以下である。微熱、悪寒、筋痛、軽度の頭痛、血管運動反射である。これらに対しては通常の鎮痛剤や抗ヒスタミン薬が有効である。重篤な副作用は稀ではあるが、アナフィラキシー、腎不全、脳血栓、C 型肝炎などがある 13、14)。

参考文献

- 1) [総説] Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 22:1479-1497, 1999
- 2) [総説] Dalakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 48(suppl 5):S64-S69, 1997
- 3) [III] Gajdos P, Outin H, Elkharrat D et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 406-407, 1984
- 4) [III] Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 809, 1984
- 5) [III] Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 848- 849, 1984
- 6) [III] Arsura EL, Bick A, Brunner NG et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 146:1365-1368, 1986
- 7) [III] Gajdos P, Outin HD, Morel E et al. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange? *Ann NY*

Acad Sci 505:842-844, 1987

8) [III] Cosi V, Lombardi M, Piccolo G et al. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. Acta Neurol Scand 84:81-84, 1991

9) [III] Uchiyama M, Ichikawa Y, Takaya M et al. High-dose gammaglobulin therapy of generalized myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 505:868-871, 1987

10) [IIa] Gajdos P, Chevret S, Clair B et al. Clinical trial of plasm exchange and high-dose intravenous immunoglobulin myasthenia gravis. Ann Neurol 41:789-796, 1997

血漿交換と大量 - グロブリン投与の比較

11) [IIb] Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology 52:629-632, 1999

12) [IIb] Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, et al. Myasthenic crisis: response to plasmapheresis following failure of intravenous γ -globulin. Arch Neurol 50:837-840, 1993

13) [総説] Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 51:S30-S36, 1998

14) [総説] von der Meche FGA, van Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. Muscle Nerve 20:136-147, 1997

・成人眼筋型 MG の治療方針

発症時から一貫して眼筋症状のみを示す症例は MG 全体の約 15%を占める¹⁾。従来から眼筋症状で発症した症例の 50~70%が全身型へ進展するとされており、この全身型への進展は発症後 1 年以内の頻度が高く、約 80%の症例は発症後 2 年以内に全身型へ進展すると言われている²⁾。眼筋型 MG は軽症と位置付けられてはいるが、眼瞼下垂や複視の症状は通常の社会生活を送る上で大きな障害となっている。眼筋型 MG には 11% (11/108 例³⁾) から 28% (12/43 例⁴⁾) に自然寛解例がある一方、長期症状が固定した眼瞼下垂には眼瞼挙上手術が行なわれる場合もある。治療の中心は抗コリンエステラーゼ薬とステロイド薬であるが、胸腺摘除術も含めてエビデンスレベルは と低い報告しか見られない。

眼筋型 MG に対するステロイド薬 (本邦においては、通常 prednisolone を用いる) は、

70~90%の症例で有効とされる(10/11例⁵⁾、14/18例⁶⁾、複視21/29例;眼瞼下垂17/24例⁷⁾、19/22例⁸⁾。prednisoloneの最小有効量は10~50mg/隔日で、全身型MGで観察されることのあるステロイドの初期憎悪は眼筋型MGでは見られない²⁾。10mg/日の少量prednisoloneの持続投与で臨床症状は改善し、再燃に注意してゆっくりとprednisoloneを減量することで、重篤なprednisoloneの副作用が回避できるとする報告がある⁹⁾。抗AChR抗体陽性及び陰性の両者に同程度に効果を示す²⁾。ステロイドパルス療法は難治性全身型MGに用いられるが、改善を認めた眼筋型MGの少数例報告がある¹⁰⁾。

AZPを眼筋型MGに使用したcase seriesにはSommer等の報告⁸⁾があり、AZP単独では3/4例に有効、ステロイドと併用した21/23例(91%)に有効で、ステロイド単独の19/22例(86%)より高率であった。他の免疫抑制薬に眼筋型MGに対するまとまった報告はない。ステロイド単独あるいはAZP併用によって眼筋型から全身型MGへの進展を抑制する可能性を示唆する2つの報告^{7, 8)}があり、発病初期の免疫抑制薬の使用は眼筋型MGから全身型への進展を抑制する可能性がある。

眼筋型MGに対する胸腺摘除術の有効性に関しては、相反する報告が見られる。術後改善が期待される明確な基準はないものの、胸腺腫が疑われる例、抗コリンエステラーゼ薬や免疫抑制薬に抵抗性の眼筋型MGに胸腺摘除を勧める報告がある¹¹⁾。本邦における眼筋型MGの胸腺摘除成績も良好で、手術例のなかには胸腺腫瘍が見られる症例が含まれていることから、成人の眼筋型MGにおいても早期の拡大胸腺摘除術を勧める報告が多数見られる¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。これらはいずれも少数臨床例の解析のため改善率にはバラつきがあるが、比較的多数例の解析結果では胸腺摘除後に寛解31/61例、改善12/61例と全体で70%の症例が改善したとする報告がある¹⁶⁾。一方、眼筋型MGには胸腺摘除術が有効でない¹⁷⁾、非手術例と変わらない¹⁸⁾、免疫抑制薬単独療法を上回るものではない⁸⁾とその有効性を疑問視する報告がある。眼筋型MGの胸腺摘除術施行により胸腺腫が認められる割合は0~36%(0/11例¹⁸⁾、1/18例¹¹⁾、3/22例⁶⁾、12/61例¹⁶⁾、4/14例¹²⁾、3/9例¹³⁾、4/11例⁸⁾)であり、各報告を合計して算出すると18.5%(27/146例)となる。

〔まとめ〕

胸腺腫を伴わない眼筋型MGでは、自然寛解例が存在することから抗コリンエステラーゼ薬単独あるいは中等量のステロイド薬の使用を試み、ステロイド薬を含む免疫抑制薬に抵抗性あるいは全身型MGへの進展例は胸腺摘除術を行うのが良いと考えられる。また難治性全身型MGやクリーゼ時に一時的に用いられる大量ガンマグロブリン静注療法や血液浄化療法は眼筋型MGには通常行なわれない。

参考文献

- 1) (review) Drachman DB. Myasthenia gravis. N Eng J Med, 330:1797-1810, 1994.
- 2) (review) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord, 11: 208-216, 2001.

- 3)() Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS et al. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol*, 14: 516-519, 1983.
- 4)() Oosterhuis HJ. Observation of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann NY Acad Sci*, 377: 678-690, 1981.
- 5)() Fisher KC, Schwartzman RJ. Oral corticosteroids in the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*, 274: 652-658, 1976.
- 6)() Evoli A, Tonali P, Bartocioni E et al. Ocular myasthenia: diagnosis and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand*, 77: 31-35, 1988.
- 7)() Kopersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S et al. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 53: 802-804, 1996.
- 8)() Sommer N, Sigg B, Melms A et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 156-162, 1997.
- 9)() 溝淵宗秀、北原健二、河合一重、他。眼筋型重症筋無力症に対するステロイド少量持続投与法。 *神経眼科* 12 : 309-314, 1995.
- 10)() Komiyama A, Arai H, Kijima M et al. Extraocular muscle responses to high dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 214-217, 2000.
- 11)() Schumm F, Wietholter H, Faten-Moghadam A et al. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 332-337, 1985.
- 12)() 梁徳淳、中原数也、大野喜代志、他。眼筋型重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術の効果。 *日胸外会誌* 37: 119-122, 1989.
- 13)() 小玉仁、吉田一郎、飯島哲夫、他。眼筋型重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術の効果。 *胸部外科* 46: 1017-1020, 1993.
- 14)() Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 371-375, 1996.
- 15)() Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 62: 853-859, 1996.
- 16)() Roberts PF, Venuta F, Rendina E et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122: 562-568, 2001.
- 17)() Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C et al. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 235: 272-276, 1988.
- 18)() Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg* 47: 838-840, 1989.

． 成人全身型 MG の治療方針

MGの治療には高いエビデンスを持つ治療はないが、胸腺摘除術、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、血液浄化療法、大量ガンマグロブリン静注療法などが、単独または種々組み合わせて用いられている。胸腺腫を有する例では年齢、重症度に関わらず胸腺摘除術が適応であるので、以下胸腺腫を伴わない例について述べる。この場合は重症度により治療法が選択される事が多い。

(1) 全身型では原則的に胸腺摘除術を行う。ごく軽度な場合では胸腺摘除術を控えて行わない考え^{1,2)}もある。しかし、発症から胸腺摘除術までの期間が短いほうが予後が良いという報告³⁾があることから、特に画像検査で胸腺異常が疑われる例や、抗 AChR 抗体陽性例では、積極的に胸腺摘除術がすすめられる⁴⁾。なお、中等症の全身型 MG では原則として胸腺摘除術を行う。術前に症状が不安定であることは術後増悪の危険因子であり、抗コリンエステラーゼ薬や血液浄化療法などを行ってできるだけ良い状態を得る必要がある¹⁾。なお、術前ステロイド投与については意見の一致を見ないが、術前にステロイドを導入し、患者の状態を良くすることによって術後増悪、特に術後クリーゼを防ぐことができる可能性がある⁴⁾。重症例、特に球症状や呼吸機能障害が目立つ例やクリーゼに陥った例では、通常血液浄化療法を行い、状態の改善を得てから胸腺摘除術を行う。しかし血液浄化療法は効果が短期かつ一過性なので、根治療法としてステロイドを加えることがしばしばである。

(2) 胸腺摘除術後の治療 術後、症状が十分改善するまでには数ヶ月から数年を要するといわれており^{3),5)}、この間の ADL を改善し維持するための治療が必要であることが多い。血液浄化療法はほとんどの症例で有効だがその効果は短期かつ一過性であり、最も広く用いられているのはステロイド療法である。多くは 1mg/kg/日か 2mg/kg/隔日で 2 - 3 ヶ月間の治療量を維持した後、再燃を防ぐため、prednisolone 5mg/月以下の割合で漸減する。多くは 2-3 年でステロイドを中止できるか、少量の維持量を必要とするまでになるが、少数ながらステロイド抵抗性、または依存性で、年余に渡りステロイドから離脱できない例もある。糖尿病、骨粗鬆症、肥満、高血圧、白内障、緑内障などの合併症を有するため、十分なステロイド投与が困難な例も存在する。そのような場合には免疫抑制薬を併用する必要があるが、特に最近保険適応となった tacrolimus は、他の免疫抑制薬にはない神経筋接合部に対する直接作用も考えられており⁶⁾ 良好な結果が期待でき、今後の検討が待たれる。

参考文献

1) () Keesey J. A Treatment Algorithm for Autoimmune Myasthenia in Adults. New

York Acad Sci 1998; 841: 753- 767

- 2) () 服部孝道、川口直樹、根本有子ら . 本邦における重症筋無力症治療の現況 アンケート調査結果 . 免疫性神経疾患に関する調査研究平成 13 年度総括・分担研究報告書 138-141,2002
- 3) () Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for Myasthenia gravis patients: A 20-year review. Ann Thorac Surg 1996; 62: 853-9
- 4) () Vincent A, Palace J, Jones DH, et al. Myasthenia gravis. Lancet 2001; 357: 2122-28
- 5) () Lindberg C, Anderson O, Larsson S, et al. Remission rate after themectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. Acta Neurol Scand 1992; 86: 323- 328
- 6) () 岩佐和夫ら 重症筋無力症における抗リアノジン受容体抗体と胸腺 . 日内会誌 1998; 87: 655-663

・小児 MG の治療方針

小児においては胸腺摘除に伴い発育障害、免疫機能異常が懸念され、胸腺摘除には一般的には消極的である。小児 MG の治療戦略は成人例と同様に、抗コリンエステラーゼ薬・胸腺摘出・免疫抑制剤・血漿交換・大量 γ -グロブリン療法などで構成されている。Andrews (1) のアルゴリズムによれば、まず、抗コリンエステラーゼ薬少量から開始し、必要に応じ増量していく。眼筋型では効果が十分でない場合、プレドニゾロン(PSL)を中心に、タクロリムス(本邦での保険適応はないがアザチオプリン、シクロスポリン)などを併用する。更にメチルプレドニゾロンパルスを考慮する。全身型あるいは球症状を伴う場合は手術前に血漿交換あるいは大量 IVIg で症状を改善させてから、胸摘をおこなう。その後、PSL、更に効果が十分でなければ他の免疫抑制剤を併用する。PSL は 1-2mg/kg 隔日、朝 1 回投与し、難治例では 3mg/kg まで増量する。むろん初期増悪を避けるために漸増法が良い。Anlar (2) のものでは PSL に反応無い症例にだけ胸摘を施行する点が異なっている。Badurska ら(3)は 16 歳以下の初発全身型 MG 20 例に各種免疫抑制剤を 10-22 年使用し、効果が十分でなかった症例に cyclophosphamide 1.5-2.0mg/kg/日投与し、20 例中 14 例に著明な改善を得、cyclophosphamide が最も有効であったと報告している。胸摘の時期は 11 歳以下初発例では、その寛解に影響を及ぼさない(4)とされる。他方、12 歳以降初発の重症例では早期の胸摘を薦める意見もある(5)。12-18 歳(平均 13.7 歳)の MG, 79 例(65 例は胸摘)を平均 7.7 年経過観察し、胸摘群では 60%、非胸摘群では 29%の寛解率との報告もある(6)。小児の MG 寛解率は成人症例と比べ高いことが知られている。特に小児眼筋型 MG の自然緩解率は良好である。全身型も含め 11 歳以前発症では 15 年後に 45%の寛解率を示し、12 - 15 歳の場合は 22%との報告もある(4)。

<まとめ> 11 歳以下発症例では抗コリンエステラーゼ薬, PSL で様子を見る. 12 歳以降では成人 MG 同様 PSL に反応しない症例, 全身型および球症状を伴う症例では胸摘を薦める.

参考文献

- 1) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann New Acad Sci* 841:789-802,1998
- 2) Anlar B. Juvenile myasthenia. *Pediatr Drugs* 2:161-169,2000
- 3) [III] Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 151:215-217,1992
- 4) [IIb] Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 13:504-510,1983
- 5) [IIb] Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 44:1208-1214,1994
- 6) [III] Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 244:515-520,1997

・ 高齢者 MG の治療方針

日本では、高齢者人口の増加に伴い高齢発症の MG も増加することが予想され 1)、その治療は重要な課題である。

1975 年に行われた高齢発症 MG20 例の剖検では、患者胸腺に病理学的変化がほとんど見当たらなかったため、60 歳以上の手術適応には慎重であるべきとされた 2)。その後、手術侵襲、患者の余命と手術の効果が現れるまでの期間、高齢者は薬物療法に良い反応を示すなどの理由から、50 70 歳以上の例では薬物療法が優先して行われ、そのうちの難治例にのみ手術が検討されてきた 3)。しかし最近では、60 歳以上の高齢発症でも、胸腺摘除術後の予後は若年発症と差がないという報告や 1)、4)、寛解率ではやや劣るものの十分安全・効果的であるとする報告 5)もある。今後、高齢発症 MG の免疫学的特徴を明らかにする必要はあるが 6)、個々の患者について全身状態や環境を考慮しながら、高齢発症例においても胸腺摘除術は治療法の 1 つとして十分検討される必要がある。

その他、抗 ChE 薬、ステロイドなどの薬物治療や、クリーゼへの対応などは若年発症の MG と基本的には同様であるが、高齢者では合併症が多く、注意が必要である。ステロイドによる白内障、骨粗鬆症、易感染性などの副作用は特に高齢者に出現しやすく 7)、状態によっては薬容量の減量や、こまめな副作用のチェックが必要である。

参考文献

- 1) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann New Acad Sci* 841:789-802,1998
- 2) Anlar B. Juvenile myasthenia. *Pediatr Drugs* 2:161-169,2000
- 3) [III] Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 151:215-217,1992
- 4) [IIb] Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 13:504-510,1983
- 5) [IIb] Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 44:1208-1214,1994
- 6) [III] Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 244:515-520,1997

・ Sero-negative MG の治療方針

MG の診断に重要な検査法である血清結合型抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体測定法により、陽性 (sero-positive) と陰性 (sero-negative) の2群に分けられる。一般的に、眼筋型の約 50%、全身型の約 20%では sero-negative である 1,2,3)。Sero-negative の解釈としては、一つは、抗 AChR 抗体は存在するが検出感度以下である場合、もう一つは、AChR 以外の標的抗原があり、それに対する自己抗体が神経筋接合部の障害を引き起こしていることが推察される場合。2001年、Hochらは、運動終板に存在する筋特異的チロシンキナーゼ (muscle specific tyrosine kinase, MuSK) 蛋白を sero-negative MG の標的抗原と考え、抗体測定を行った 4)。その結果、sero-negative 全身型 MG 患者の 70%で抗 MuSK 抗体が検出されたと報告し、話題となっている。もう一つの検査法として、神経筋接合部生検が有用である 5)。この方法では、運動終板に対する自己抗体と電子顕微鏡による形態学的破壊像を証明できるが、その抗体が抗 AChR 抗体か抗 MuSK 抗体かの区別は出来ない。これらの検査ができない場合は、テンシロン試験や電気生理学的検査を繰り返し行い、その再現性を確認することが sero-negative の診断に重要である。以下に、眼筋型と全身型に分けてその治療法を概説する。

(1) 眼筋型では、sero-positive と臨床的には区別がつかない。原則的に、胸腺摘除術は行わないので、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド薬、そして、免疫抑制薬を単独または組み合わせて治療する。

(2) 全身型の臨床的特徴は、胸腺腫の合併がほとんどなく、さらには、胸腺過形成の比率も sero-positive 患者と比べると低いことである 6)。Sero-negative 全身型 MG 患者は血漿交換やステロイド療法に良く反応し 7)、患者 IgG を動物に投与すると疾患移送が可能であることより 8,9)、自己抗体病と考えられている。恐らく、検出感度以下の抗 AChR 抗体や抗 MuSK 抗体がその病態に関与していると考えられている。また、抗 MuSK 抗体は胸腺腫例では陰性である 4)。以上の知見より、sero-negative 全身型 MG 患者に対する胸腺摘除術を推奨するエビデンスは無く、第一選択として胸腺摘除術を推奨することはできない。現時点の治療方針としては、可能であれば血漿交換を行い MG 症状の改善（自己抗体病）を確認し、ステロイド薬や免疫抑制薬による内科的治療に進むべきと考えられるが、今後の検討が待たれる。

参考文献

- 1) 高守正治．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 年度報告書，227-245, 1988
- 2) Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody:a distinct disease entity. Lancet i:116, 1986
- 3) Drachman DB. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 330:1797, 1994
- 4) 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. 7:365-368, 2001
- 5) Tsujihata M, Yoshimura T, Satoh A, et al. Diagnostic significance of IgG, C3, and C9 at the limb muscle motor endplate in minimal myasthenia gravis. Neurology 39:1359, 1989
- 6) Verma PK, Oger J. Seronegative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. Neurology 42:586, 1992
- 7) Newsom-Davis J, Willcox N, Schlupe M et al. Immunological heterogeneity and cellular mechanisms in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 505:12, 1987
- 8) Takeo G, Motomura M, Matuso H et al. Effect of myasthenic IgG on degradation of junctional acetylcholine receptor. Muscle Nerve 16:840, 1993
- 9) Burgers J, Vincent A, Molenaar P et al. Passive transfer to seronegative myasthenia gravis to mice. Muscle Nerve 17:1393, 1994

クリーゼの治療方針

クリーゼの治療においてエビデンスを持つ治療法はないので、ここでは専門家の意見・経験 1-7)をもとにまとめる。

クリーゼとは全身型 MG 症例が嚥下障害、構音障害などの球麻痺症状や呼吸症状が急激に増悪し、全身の筋力低下・呼吸不全に至った状態をいい、緊急処置が必要となる。クリーゼには、筋無力症が悪化した筋無力症クリーゼと抗コリンエステラーゼ薬過剰によるコリン作動性クリーゼがある。しかし、臨床的には両者の判別が難しく、また両者が混在する場合もあるが、治療方針に違いがないため以下一括して記述する。なお、本邦においてクリーゼを経験する MG 患者の割合は 10.9%、14.8%と報告されている 8,9)。

(1) 気道確保 (気管内挿管、気管切開): MG のクリーゼにおいて呼吸筋力低下や易疲労性が急速に回復することは期待しにくく、むしろ急激に悪化することがあるため、発症早期に気管内挿管・人工呼吸器管理を施行する必要がある。気管内挿管の目安としては肺活量が体重あたり 15ml/kg 未満であるとされる。また、肺胞の虚脱や無気肺の発症を予防する目的で陽圧換気が推奨されている。

(2) その他の全身管理: 循環動態、栄養管理、感染症対策など

(3) 抗コリンエステラーゼ薬の wash out: クリーゼ下では抗コリンエステラーゼ薬は分泌過多などの副作用のため全身管理を困難にする一方、治療効果を得にくいいため中止する。

(4) 誘因の除去: 感染、過労、抗コリンエステラーゼ薬増量、ステロイドの急速な減量、MG 禁忌薬剤の導入、(胸腺摘除を含む)手術ストレスなどがクリーゼを来たす誘因となる。最も多い誘因は感染であり、その多くが気道感染である。排除可能な誘因があれば、その排除が必要であり、また誘因を避けるための患者教育が大変重要である。なお抗コリン作用、筋弛緩作用や免疫修飾などにより MG 症状を悪化させうる薬剤は数多く、使用にあたっては十分な注意が必要である。キニーネ、キニジン、プロカインアミド、リドカイン、アミノグリコシド系抗生物質、ポリペプチド系抗生物質、モルヒネ、バルビツール酸、精神安定剤、睡眠導入剤、D-penicillamine、ボツリヌス毒素、ヨード剤などが MG 症状を悪化し得る薬剤として知られ、抗不整脈薬であるシベンゾリンによるクリーゼ発症の報告もある 10)。またインターフェロン α は MG 症状の悪化にとどまらず、投与中止後にもクリーゼまで進展した例が報告されている 11)。

(5) 対症療法: 血液浄化療法は治療効果が早期に期待されるため施行される。しかし、治療効果は一過性であり、リバウンドを来たす可能性があるため根治療法としての免疫治療と併用されることが多い。また小児や老人、あるいは全身状態が不良な患者には施行しにくく、その際には免疫グロブリン大量静注療法を検討すべきであるが本邦においては保険適応がない。なお、血液浄化療法は健康保険上、月 7 回を上限として 3 ヶ月間施行可能である。また、抗コリンエステラーゼ薬を再投与する場合は少量からスタートするのが一般的である。

(6) 精神面: 患者の不安の軽減と闘病意欲の維持に努める。

(7) 今後の根治療法の再検討: 対症療法による筋無力症状の良好なコントロールが得られている間に根治療法を導入する必要がある。ステロイドが治療の中心になるが、導入にあたっては

初期増悪の発現に留意する。しかし、血液浄化療法により筋無力症状のコントロールが良好であり、感染症増悪が懸念されない状況であればステロイド大量投与からの導入が可能であることが多い。ステロイドパルス療法は MG 症状の早期回復を得ることが期待される。

文献

- 1) 服部孝道、川口直樹 重症筋無力症（免疫性神経疾患に関する調査研究班）. 難病の診断と治療指針（疾病対策研究会編集）. 25-32, 六法出版社, 東京, 2001
- 2) 高守正治 重症筋無力症. 内科治療のグローバルスタンダード . 臨床医増刊号 . 2000;26:83-86
- 3) 若田宣雄 重症筋無力症とクリーゼ. Mebio 19:16-19,2002
- 4) Bedlack RS, Sanders DB. How to handle myasthenic crisis. Postgraduate Medicine 107: 211-222,2000
- 5) Thomas CE, Mayer SA, Gunger Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 48:1253-1260,1997
- 6) Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. Neurology 48(Suppl 5):70-75S,1997
- 7) Chua HC, Lew TWK, Ng PY , et al. Advances in neurointensive care. Ann Acad Med Singapore 30:300-309,2001
- 8) 服部孝道、川口直樹、根本有子ら 本邦における重症筋無力症治療の現況 アンケート調査結果 . 厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）免疫性神経疾患に関する調査研究平成 13 年度総括・分担研究報告書 138-141, 2002
- 9) 高守正治 重症筋無力症疫学調査報告 . 昭和 62 年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班報告書 227-245, 1987
- 10) Similowski T, Straus C, Attali V, et al. Neuromuscular blockade with acute respiratory failure in a patient receiving cibenzoline. Thorax 52:582-584, 1997
- 11) 小西哲郎 C 型慢性肝炎にアルファ・インターフェロンを投与後、クリーゼに陥った重症筋無力症の一例 . 臨床神経 36: 980-985, 1996