

## 重症筋無力症診療ガイドライン 2014



# 重症筋無力症 診療ガイドライン 2014

監修 日本神経学会

編集 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会



南江堂

## 監修

### 日本神経学会

(協力機関：日本神経治療学会，日本神経免疫学会，日本小児神経学会，厚生労働省「難治性疾患克服事業免疫性神経疾患に関する調査研究」班)

## 編集

### 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会

#### 委員長

錫村 明生 名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野 教授

#### 副委員長

本村 政勝 長崎総合科学大学工学部 教授

槍沢 公明 総合花巻病院神経内科 部長

#### 委員

石垣 景子 東京女子医科大学医学部小児科 講師

今井 富裕 札幌医科大学保健医療学部 教授

川口 直樹 医療法人同和会神経研究所・神経内科千葉 神経研究所所長

菊地 誠志 国立病院機構北海道医療センター 院長

鈴木 重明 慶應義塾大学医学部神経内科 講師

野村 芳子 瀬川小児神経学クリニック 副院長

松井 真 金沢医科大学医学部神経内科 主任教授

松尾 秀徳 国立病院機構長崎川棚医療センター 副院長

村井 弘之 九州大学大学院医学研究院神経内科学 准教授

吉川 弘明 金沢大学保健管理センター 教授

#### 研究協力者

岩佐 和夫 金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授

白石 裕一 長崎大学病院第一内科 助教

津田 笑子 札幌医科大学神経内科 助教

長根百合子 総合花巻病院神経内科 主任医長

福田 卓 長崎大学病院第一内科 客員研究員

南 尚哉 国立病院機構北海道医療センター神経内科 医長

#### 評価・調整委員

高守 正治 金沢西病院脳神経センター センター長

藤井 義敬 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫外科 教授

山本 悌司 総合南東北病院

# 神経疾患診療ガイドラインの発行について

日本神経学会では、2001年に当時の柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することを決定し、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症」、「痴呆性疾患」、「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会（葛原茂樹前代表理事）で改訂を行うことを決定し、「治療ガイドライン2010」では、「慢性頭痛」、「認知症」（2010年発行）、「てんかん」（2010年発行）、「多発性硬化症」（2010年発行）、「パーキンソン病」（2011年発行）、「脳血管障害」の6疾患の治療ガイドライン作成委員会、および「遺伝子診断」（2009年発行）のガイドライン作成委員会が発足しました。

「治療ガイドライン2010」の作成にあたっては、本学会としてすべての治療ガイドラインについて一貫性のある作成委員会構成を行いました。利益相反に関して、このガイドライン作成に携わる作成委員会委員は、「日本神経学会利益相反自己申告書」を代表理事に提出し、日本神経学会による「利益相反状態についての承認」を得ました。また、代表理事のもとに統括委員会を置き、その下に各治療ガイドライン作成委員会を設置しました。この改訂治療ガイドラインでは、パーキンソン病を除く全疾患について、他学会との合同委員会で作成されました。

2009年から2011年にかけて発行された治療ガイドラインは、代表的な神経疾患に関するものでしたが、その他の神経疾患でも治療ガイドラインの必要性が高まり、2011年の理事会で新たに6神経疾患の診療ガイドライン（ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症）を2013年に発行することが決定されました。また、ガイドラインでは、診断や検査も重要であるため、今回のガイドライン作成では「診療ガイドライン2013」という名称を用いることになりました。各診療ガイドライン作成委員会委員長は代表理事が指名し、各委員長が委員、研究協力者、評価・調整委員の候補者を推薦して、候補者は利益相反自己申告書を提出し、利益相反審査委員会の審査と勧告に従って各委員長と調整した上で、理事会で承認するという手順を取っています。また、今回も他学会との合同委員会で作成されました。快く合同委員会での作成に賛同いただいた各学会には深謝いたします。

「診療ガイドライン2013」は、2002年版、2010年版と同じく evidence-based medicine (EBM) の考え方に基づいて作成され、Q & A（質問と回答）方式で記述されていますので、2010年版と同様に読みやすい構成になっています。回答内容は、引用文献のエビデンスを精査し、エビデンスレベルに基づく推奨のグレードを示しています。しかしながら、疾患や症状によっては、エビデンスが十分でない領域もあり、薬物治療や脳神経外科治療法が確立されているものから、薬物療法に限界があるために非薬物的介入や介護が重要なものまで、治療内容は疾患ごとに様々であり、EBMの評価段階も多様です。さらに、治療目標が症状消失や寛解にある疾患と、症状の改善は難しくQOLの改善にとどまる疾患とでは、治療の目的も異なります。

そのような場合であっても現時点で考えられる最適なガイドラインを示しています。

診療ガイドラインは、決して画一的な治療法を示したものではないことにも留意下さい。同一疾患であっても、最も適切な治療は患者さんごとに異なり、医師の経験や考え方によっても治療内容は異なるかもしれません。診療ガイドライン 2013 は、あくまで、治療法を決定する医師がベストの治療法を決定する上での参考としていただけるように、個々の治療薬や非薬物的治療の現状における評価を、一定の方式に基づく根拠をもとに提示したものです。

診療ガイドライン 2013 が、診療現場で活躍する学会員の皆様の診療に有用なものとなることを願っております。神経疾患の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。日本神経学会監修の診療ガイドライン 2013 を学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はより良いものになっていきます。診療ガイドライン 2013 が、学会員の皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2014年1月

日本神経学会  
代表理事 水澤 英洋  
前 ガイドライン統括委員長 辻 貞俊  
ガイドライン統括委員長 祖父江 元

## 追補

当初計画では6神経疾患の診療ガイドライン(ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症)を2013年内に発行する予定でしたが、作成に時間を要したため、重症筋無力症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、細菌性髄膜炎については2014年の発行となりました。上記では、「診療ガイドライン 2013」との表記を用いていますが、これら3神経疾患も同様の位置付けのものをご理解ください。

# 序

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は病因・病態の解明が進み、治療方針も大きく変化してきている。そのため、2003年に作成された旧治療ガイドラインが実情と合わなくなっており、見直しの必要が指摘されてきた。2011年、日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本小児神経学会の4学会と厚生労働省難治性疾患克服事業免疫性神経疾患に関する調査研究班の5者合同でガイドラインの改訂を行うことになった。同時に、現行の診断基準も現実にそぐわない点があり、新たに診断基準案を作成し、今後の診断基準見直しのたたき台として提案した。新ガイドラインは治療のみではなく、病態の解説、診断をも含め、診療ガイドラインとし、日常臨床で問題となるクリニカルクエスチョン (CQ) を設定し、それらに対する推奨を簡略に説明し、エビデンスレベル (表1) に基づきその推奨グレード (表2) を記載した。同時に、背景・目的、解説・エビデンス、推奨を用いる際の注意点を加えた。本ガイドラインは一般の神経内科医にとってわかりやすいものをつくることを目的とし、エビデンスレベルの高いものはそのように推奨し、エビデンスレベルの高くないものについては、全委員のコンセンサスの得られるレベルの記載にとどめた。推奨の根拠となる文献は1983年以降の文献をPubMed、医学中央雑誌で検索し、それらで検索できない文献についても、重要なものは参考文献として採用した。

全体の構成は、総論 (病態、病因、診断基準)、治療総論 (どのように治療すべか、注意点など)、治療各論 (治療薬、治療法の有効性) からなり、その後小児期発症 MG を配置した。

表1 本ガイドラインで用いたエビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(Minds診療ガイドライン選定部会監修：Minds診療ガイドライン作成の手引き2007，医学書院，東京，p15，2007より転載)

表2 本ガイドラインで用いたグレード分類

推奨グレード	内容
グレードA	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
グレードB	科学的根拠があり、行うよう勧められる
グレードC1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる
グレードC2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる
グレードD	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

(Minds診療ガイドライン選定部会監修：Minds診療ガイドライン作成の手引き2007，医学書院，東京，p16，2007より転載)

診断基準の改訂案の要点は、臨床症状、病因性抗体、神経筋接合部異常を同格として位置づけ、false negative がより少なくなるよう工夫した。治療法の改訂の要点は、ステロイドの使用法と胸腺摘除の適応である。従来、全身型 MG では胸腺腫の有無にかかわらず胸腺摘除を行い、副腎皮質ステロイドを漸増し、高用量で維持し、漸減するのが一般的であり、これらの効果が不十分な場合に免疫抑制薬を追加していた。しかしながら、非胸腺腫例での胸腺摘除については有効性のエビデンスも不明なままであり、長期にわたるステロイドの投与は患者の QOL を著しく損なうことが明らかになっている。今回のガイドラインは、胸腺腫合併例を除き胸腺摘除については慎重な立場をとり、高用量のステロイドを漫然と長期に投与することを避け、選択基準、除外基準に配慮しつつ、治療初期から比較的強力な免疫療法で短期間に症状を改善させることを推奨している。また、カルシニューリン阻害薬を病初期から積極的に投与することを推奨した。いずれも、MG が長期にわたる疾患であり、長期的に QOL を良好に保つことを目的としている。さらに、完全寛解が得られにくい疾患であることを踏まえて、治療の目標点を定め、経口プレドニゾロン 5mg/日またはそれ以下で minimal manifestation (MM；軽微症状) を保てるレベルとした。さらに、近年、高齢発症 MG が増加していることをから、高齢発症 MG の特徴と治療法についても別に記載した。また、小児期発症 MG では成人とは異なった治療法がとられており、別に小児期発症 MG 総論と各論に分けて記載した。

本ガイドラインが一般神経内科医の日常臨床に役立ち、MG 患者さんの予後、ADL 向上に寄与することを委員一同強く期待している。

2014 年 2 月

「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会 委員長

錫村 明生

## 追記

1) 本ガイドラインは、日本神経学会の経費により作成され、売上による利益は作成にかかった経費として充当するものとする。

2) 本ガイドラインの著作権は、日本神経学会に帰属する。

3) 本ガイドラインに携わる全委員は「日本神経学会診療ガイドライン作成に係る利益相反自己申告書」を提出し、日本神経学会による承認を得ており、利害関係者の参加はない。

4) 本ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものである。個々の患者の診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、本ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではない。また、本ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく、患者の状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものである。

5) 本ガイドライン刊行後、年 1 回程度の追補版の作成を考えており、そのなかで、今回含めることができなかった患者サイドからの質問にも答えることを検討していきたい。

# 目次

## I. 総論

1. 疾患概念・臨床的特徴	
CQ 1-1 MGの病因は何か	2
CQ 1-2 MGはどのような症状を呈するか	5
CQ 1-3 運動症状以外に注意すべき症状や合併疾患は	8
2. 診断・評価	
CQ 2-1 MGの診断・評価はどのように行うか	10
3. 疫学・予後	
CQ 3-1 わが国にはどのくらいのMG患者がいるか	18
CQ 3-2 MGの長期予後や死因は	20

## II. 成人期発症MGの治療総論

●成人期発症MGの治療ガイド	24
4. 成人期発症MGの治療指針	
CQ 4-1 治療の基本的な考え方は	26
CQ 4-2 非胸腺腫MGに対する胸腺摘除はどのような患者で行われるか	30
CQ 4-3 胸腺摘除術の周術期における注意点は	32
CQ 4-4 AChR抗体陰性(MuSK抗体陽性を含む)での治療上の注意点は	35
CQ 4-5 後期発症MG(late-onset MG; 50歳以上発症)の臨床的特徴は	38
CQ 4-6 後期発症MGや高齢MG患者の治療はどのように行うか	38
CQ 4-7 MGの増悪因子として知っておくべきものは(禁忌薬剤を含む)	41
CQ 4-8 妊娠・出産における注意点は何か	44
CQ 4-9 どのように生活指導を行うか	47
5. 成人期発症眼筋型MG	
CQ 5-1 眼筋型MGの診断は発症後どの時点で行うか	50
CQ 5-2 眼筋型MGの免疫療法はどのように行うか	52
CQ 5-3 早期からの免疫療法は眼筋型MGから全身型MGへの進展を阻止するか	54
CQ 5-4 眼瞼下垂に対する対症療法はどのように行うか	56
6. 成人期発症全身型MG	
CQ 6-1 経口免疫療法はどのように行うか	58
CQ 6-2 メチルプレドニゾン静脈内大量投与(ステロイドパルス療法)はどのように行うか	62
CQ 6-3 免疫グロブリン静注療法(IVIG)はどのように行うか	64

CQ 6-4	血液浄化療法はどのように行うか	67
CQ 6-5	どのような場合、リツキシマブ使用を考慮するか	70
CQ 6-6	クリーゼの治療はどのように行うか	73
CQ 6-7	非侵襲的換気療法 (NIV) はどのような場合に用いるか	75

### Ⅲ. 成人期発症 MG の治療各論

#### 7. 抗コリンエステラーゼ薬

CQ 7-1	抗コリンエステラーゼ薬は有効か	78
CQ 7-2	抗コリンエステラーゼ薬の副作用にはどのようなものがあるか	78

#### 8. 副腎皮質ステロイド薬

CQ 8-1	副腎皮質ステロイド薬は有効か	80
--------	----------------	----

#### 9. 免疫抑制薬

##### 9-1. カルシニューリン阻害薬 (タクロリムス, シクロスポリン)

CQ 9-1-1	カルシニューリン阻害薬は有効か	83
CQ 9-1-2	カルシニューリン阻害薬の副作用にはどのようなものがあるか	85

##### 9-2. アザチオプリン

CQ 9-2-1	アザチオプリンは有効か	87
CQ 9-2-2	アザチオプリンの副作用にはどのようなものがあるか	89

##### 9-3. シクロホスファミド

CQ 9-3-1	シクロホスファミドは有効か	90
CQ 9-3-2	シクロホスファミドの副作用にはどのようなものがあるか	92

##### 9-4. ミコフェノール酸モフェチル

CQ 9-4-1	ミコフェノール酸モフェチルは有効か	94
CQ 9-4-2	ミコフェノール酸モフェチルの副作用にはどのようなものがあるか	95

#### 10. 免疫グロブリン静注療法

CQ 10-1	免疫グロブリン静注療法 (IVIG) は有効か	97
CQ 10-2	免疫グロブリン静注療法 (IVIG) の副作用にはどのようなものがあるか	100

#### 11. 血液浄化療法

CQ 11-1	血液浄化療法は有効か	102
CQ 11-2	血液浄化療法の副作用・合併症にはどのようなものがあるか	105

#### 12. 胸腺摘除術

CQ 12-1	胸腺摘除術は有効か	107
CQ 12-2	胸腺摘除術にはどのようなリスクがあるか	110

## IV. 小児期発症 MG

13. 疾患概念	
CQ 13-1 小児期発症 MG の特徴は何か	114
14. 小児期発症 MG の治療総論	
CQ 14-1 小児期発症眼筋型 MG はどのように治療するか	118
CQ 14-2 小児期発症潜在性全身型 MG はどのように治療するか	120
CQ 14-3 小児期発症全身型 MG はどのように治療するか	122
CQ 14-4 小児期発症 MG の視機能維持はどうするか	125
15. 小児期発症 MG の治療各論	
CQ 15-1 小児期発症 MG において抗コリンエステラーゼ薬はどのように用いるか	127
CQ 15-2 小児期発症 MG においてステロイド薬はどのように用いるか	129
CQ 15-3 小児期発症 MG において免疫抑制薬はどのように用いるか	132
CQ 15-4 小児期発症 MG において胸腺摘除術はどのように行うか	135
CQ 15-5 小児期発症 MG において免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) ・血液浄化療法はどのように行うか	138
索引	141

# 略号一覧

AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
AChR- (Ab-positive) MG	acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis	アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症
ADL	activity of daily living	日常生活動作
Ab	antibody	抗体
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
ChE	cholinesterase	コリンエステラーゼ
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
CNIs	calcineurin inhibitors	カルシニューリン阻害薬
CsA MEPC	cyclosporine microemulsion pre-concentrate	シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤
CSR	complete stable remission	完全寛解
D of MG	died of MG	重症筋無力症関連死
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換法
DS-MG	double seronegative myasthenia gravis	AChR 抗体と MuSK 抗体の両抗体が陰性の重症筋無力症
EOMG	early-onset MG	早期発症重症筋無力症
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC	glucocorticoid	糖質コルチコイド
GR	glucocorticoid receptor	糖質コルチコイド受容体
GRE	glucocorticoid responsive element	糖質コルチコイド応答配列
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HSP	heat shock protein	熱ショック蛋白質
I	Improved	改善
IAPP	immunoabsorption plasmapheresis	免疫吸着療法
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン(大量) 静注療法
Kv1.4	voltage-gated potassium channel 1.4	電位依存性カリウムチャンネル 1.4
LOMG	late-onset MG	後期発症重症筋無力症
Lrp4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4	LDL 受容体関連蛋白質 4
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MIR	main immunogenic region	主要免疫原性領域
MM	minimal manifestations	軽微症状
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
MuSK- (Ab-positive) MG	muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性重症筋無力症
NIV	non-invasive ventilation	非侵襲的換気療法
PE	plasma exchange	単純血漿交換法
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PP	plasmapheresis	血液浄化療法
PR	pharmacologic remission	薬理的寛解
PRCA	pure red cell aplasia	赤芽球癆
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
QMG	quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RyR	ryanodine receptor	リアノジン受容体
SFD	small for dates infant	不当軽量児
SFEMG	single fiber electromyogram	単線維筋電図
SIADH	syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
U	unchanged	不変
W	worse	増悪