

Ⅲ. 成人期発症 MG の治療各論

Clinical Question 7-1 7. 抗コリンエステラーゼ薬

抗コリンエステラーゼ薬は有効か

Clinical Question 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

推奨

- ①抗コリンエステラーゼ薬は古くから有効と考えられているが、エビデンスレベルの高い報告はない(グレードC1)。
- ②抗コリンエステラーゼ薬は、病型を問わず、MG治療の第一選択薬として用いられている(グレードC1)。
- ③塩酸エドロホニウム(テンシロン)試験はMG診断に有用である(CQ 2-1 参照)。
- ④過剰なアセチルコリンによる腹痛、下痢、流涎、発汗などのムスカリン様副作用や徐脈、血圧低下など循環器系の副作用が知られている。コリン作動性クリーゼには十分注意が必要である(グレードC1)。

背景・目的

抗コリンエステラーゼ薬は1930年代からMGに使用され始めた¹⁾。作用機序は神経終末から放出されるアセチルコリンの分解を抑制し、シナプス間隙のアセチルコリン濃度を高めることによって筋収縮力を増強する。すべての病型のMGに使用され、ほとんどの症例に有効であるが²⁻⁴⁾、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。本薬剤は対症療法であり、免疫療法と組み合わせて使用されることが多い^{3,4)}。

解説・エビデンス

経口薬ではピリドスチグミン臭化物(メスチノン[®])、ジスチグミン臭化物(ウブレチド[®])、アンベノニウム塩化物(マイテラーゼ[®])、ネオスチグミン臭化物(ワゴスチグミン[®])があり、注射薬ではネオスチグミンメチル硫酸塩と、診断用に使用される静注用の塩酸エドロホニウム(アンチレクス[®])がある⁵⁾。

作用時間が短いピリドスチグミン臭化物が最も使いやすいが、長期罹患例・重症例では効き目が弱いことがある。通常、少量から開始し、症状をみながら漸増する。

アンベノニウム塩化物服用30分前後で効果が現れ、持続時間は4~8時間と長い。長期連用による効果減弱が比較的少ないが、投与初期に副作用が現れやすい。

ジスチグミン臭化物は効果が弱く作用時間が長く、主に眼筋型に投与されてきた⁶⁾。しかし、

高齢者ではコリン作動性クリーゼの報告もあり、ルーチンには投与すべきではない。

ネオスチグミンの効果は強いが、作用時間が短いのが特徴で単独でのMG治療には適さない。しかし、散剤や注射薬があり、内服困難時にも経管、静脈からの投与が可能である。

副作用は概して軽微にとどまるが、腹痛、下痢、嘔吐、流涎、流涙、発汗などのムスカリン作用が知られている。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、冠動脈疾患の増悪などがある。また、ニコチン様の副作用として筋の線維束攣縮や筋痙攣がある⁷⁾。

投与量が多い場合や、作用時間が長い薬剤を使用する場合には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。

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減弱し、抗コリンエステラーゼ薬中止により改善する。実験的に抗コリンエステラーゼ薬の投与により、シナプス後膜の破壊、脱神経を生じることが知られている。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を交え使用すべきであると述べられている⁸⁾。抗コリンエステラーゼ薬の投与は症状の改善が得られたあとは、早期に減量中止を目指し、漫然と長期に使用することは慎むべきである⁹⁾。

文献

- 1) Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet*. 1934; **1**: 1200–1201.
- 2) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2006; **13**: 691–699.
- 3) Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol*. 1990; **237**: 339–344.
- 4) Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD006986.
- 5) Osserman KE, Genkins G. Critical reappraisal of the use of edrophonium (Tensilon) chloride test in myasthenia gravis and significance of clinical classification. *Ann NY Acad Sci*. 1966; **35**: 312–326.
- 6) 好永順二. 重症筋無力症の臨床, 新興医学出版社, 東京, 1990.
- 7) Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig*. 2011; **31**: 691–701.
- 8) Munsat TL. Anticholinesterase abuse in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1984; **64**: 5–10.
- 9) Punga AR, Stalberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? *Muscle Nerve*. 2009; **39**: 724–748.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis/therapy"[Majr]) AND ("cholinesterase inhibitors/therapeutic use"[Majr]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 43 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

((重症筋無力症/MTH) AND ("cholinesterase inhibitors"/MTH)) AND (PT=会議録除く)

検索結果 9 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 8-1

8. 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬は有効か

回答

- MG に対するステロイドの有効性を検証するランダム化比較試験 (RCT) はなく、エビデンスレベルでその有効性を評価することはできないが、スタンダード治療として広く受け入れられている。
- ステロイド治療開始の時期についてのエビデンスは乏しい。通常ステロイドは早期から使用されている。
- ステロイドの副作用は多様であり、そのために患者 QOL が低下しうることを意識して治療する。

背景・目的

副腎皮質ホルモンの合成薬であるプレドニゾロンの有効性は Warmolts ら¹⁾ が 1970 年に示したことに始まる。彼らは成人 MG 症例にプレドニゾン 100mg を隔日投与し、症状の改善を得たことを報告した。以後ステロイド治療の有効性についての発表は多いが、RCT 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。MG のスタンダード治療として広く受け入れられている²⁾。しかし、その副作用は多様であり、時に重篤であるため患者 QOL を大きく損なうことがありうる。MG 治療のオプションが増えた現在、他の免疫療法を積極的に併用することにより、ステロイドの使用を最小限にとどめるための工夫がなされるようになってきている^{3,4)}。

解説・エビデンス

副腎皮質ホルモンのなかの糖質コルチコイド (glucocorticoid : GC) に期待される薬理作用は低用量での抗炎症作用と高用量での免疫抑制作用である。MG 治療においては免疫抑制作用が期待されるが、低用量で臨床的な効果を得ることもある。ステロイドは拡散により細胞膜を通過し、細胞質の glucocorticoid receptor (GR) と結合する。結合により熱ショック蛋白 90 (HSP90) を解離した GC-GR 複合体は核膜を通過して核内に移行する。核内に移行した GC-GR 複合体は、様々な遺伝子のプロモーターやエンハンサー上の GC 応答配列 (glucocorticoid responsive element : GRE) で DNA と結合し、標的遺伝子の転写を調節している。臨床的に有効な免疫抑制作用を得るために多くの GR を活性化する必要があり、ステロイド分子の必要量も増加するものと考えられる。神経筋接合部に対してアセチルコリン遊離促進作用を有し、即時的な効果もある⁵⁾。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

患者背景(病型, 年齢, 性別, 胸腺異常, 病源性自己抗体など)により, 推奨される使用法は異なるため他の項目を参照されたい。

ステロイドホルモンの体内産生には日内リズムが存在し, 早朝にそのピークがある。このため短時間作用型ステロイド薬を朝内服することにより副腎への影響を軽減できることが期待される。わが国で使用されている主なステロイド薬は, 経口薬ではプレドニゾンであり, 点滴によるパルス療法ではメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムなどを用いる。ステロイド導入の時期についてのエビデンスはない。

ステロイド導入時に一過性の筋無力症状増悪(初期増悪)がみられることがあるが, 少量から導入したり, 血液浄化療法や免疫グロブリン静注療法(IVIg)と併用することによってそのリスクを減らすことができる。一般的なステロイドの副作用は使用期間や使用量により異なると考えられる。副作用は, 易感染性, 消化性潰瘍, 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症, 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, 緑内障など多様である²⁾。うつにより患者ADLが低下することも示されている⁶⁾。いずれの副作用も年齢を問わず出現しうるし, 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ある。易感染性はクリーゼの誘因になりやすいために注意を要する。筋無力症状の改善によるメリットよりもステロイドの副作用によるデメリットが上回ることがないように留意する。消化性潰瘍に対する予防や耐糖能障害などのチェック, 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。なお, 比較的大量の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する。まれではあるが低カリウム血症をきた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。催奇形性はほとんどないものと判断され, 有益性が副作用発現の可能性を上回ると判断されれば妊婦にも使用される⁷⁾。

文献

- 1) Warmolts JR, Engel WK, Whitaker JN. Alternate-day prednisone in a patient with myasthenia gravis. *Lancet* 1970; 2: 1198–1199.
- 2) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci.* 2004; 224: 43–47
- 3) Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Nemoto Y, et al. Low-dose tacrolimus treatment in thymectomised and steroid-dependent myasthenia gravis. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 1269–1273.
- 4) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 2011; 65: 16–22.
- 5) Dal Belo CA, Leite GB, Fontana MD, et al. New evidence for presynaptic action of prednisolone at neuromuscular junctions. *Muscle Nerve.* 2002; 26: 37–43.
- 6) Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open.* 2011; 1(2): e000313.
- 7) 松井 真, 黒田康夫. 重症筋無力症の妊娠・出産について. *神経治療.* 1997; 14: 143–148.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 12 日)

("adrenal cortex hormones/therapeutic use"[MeSH Major Topic] OR "prednisolone/therapeutic use"[Majr]) and ("myasthenia gravis/drug therapy"[MeSH Major Topic]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 34 件

("adrenal cortex hormones/adverse effects"[MeSH Major Topic] OR "prednisolone/adverse effects"[MeSH Major Topic]) AND ("myasthenia gravis/drug therapy"[MeSH Terms]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 11 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 12 日)

((重症筋無力症/MTH) AND (副腎皮質ホルモン/MTH)) AND (PT=会議録除く)

検索結果 11 件

((重症筋無力症/MTH) AND ((副腎皮質ホルモン/TH) AND (SH=毒性・副作用,化学的誘発,有害作用 PT=会議録除く))

検索結果 24 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

カルシニューリン阻害薬は有効か

推奨

- ①ステロイドと併用したカルシニューリン阻害薬は、MG 患者の筋力改善とステロイドの減量効果が期待できる(グレードB)。

背景・目的

カルシニューリン阻害薬にはシクロスポリンとタクロリムスがMGの治療に使われてきた実績がある。カルシニューリン阻害薬をMG患者に使用する目的は、①臨床症状の改善、②ステロイド減量による副作用の軽減、にある。臨床研究においては、ステロイドとの併用で、MG症状の改善を主要評価項目として、もしくはステロイド減量を主要評価項目として臨床試験が行われている。

解説・エビデンス

ランダム化比較試験(RCT)としては、シクロスポリン、タクロリムスでそれぞれ1つの報告がある。シクロスポリンをステロイドに併用することで、MG患者の筋力改善とアセチルコリン受容体抗体(AChR Ab)値の低下をみたという報告が1993年になされた¹⁾(エビデンスレベルII)。本研究では、39例のMG患者をシクロスポリン投与群とプラセボ投与群に分け、6ヵ月間の観察期間を設けたものである。主要評価項目は、治療前後のMG scoreの変化、AChR Ab値、ステロイド減量効果、副次評価項目として抗コリンエステラーゼ薬の減量、グループごとの治療成功例があげられている。結果的にシクロスポリン群は筋力の改善とAChR Ab値の低下があったが、ステロイド減量効果はみられなかった。タクロリムスに関するRCTはわが国で行われたもので、2011年に報告されている²⁾(エビデンスレベルII)。経口プレドニゾン(10~20mg/日)投与中の患者にタクロリムスもしくはプラセボを二重盲検下に投与し、一定の基準でプレドニゾンを減量した観察期間28週の臨床研究である。主要評価項目は、試験終了前12週間の平均プレドニゾン投与量である。結果は主要評価項目の達成はできなかったものの、副次的評価項目(試験終了前4週間の平均プレドニゾン投与量、試験薬投与前と比較して試験終了前4週間のプレドニゾン減量率が75%を達成した患者の割合など)で有効性を示すことができた。なお、シクロスポリンとタクロリムスを対比したRCTの報告はない。

その他のエビデンスレベルの研究に関しては、多くの横断的研究、ケースシリーズがシクロスポリン^{3,4)}とタクロリムス⁵⁻⁷⁾の両方で報告されている。それらの結果はシクロスポリンもしくはタクロリムスの臨床症状改善やAChR Ab低下作用と、安全性を報告している。

なお、添付文書に記載されている「効能又は効果」に関して、シクロスポリンは「全身型重症筋無力症(胸腺摘除後の治療において、ステロイド薬の投与が効果不十分、又は副作用により

困難な場合)」であり、タクロリムスは「重症筋無力症」である。用法用量は、シクロスポリンは〔全身型重症筋無力症〕1日量5mg/kg分2。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kg、タクロリムスは〔重症筋無力症〕1回3mg 1日1回夕食後である。

文献

- 1) Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; **681**: 539-551.
- 2) Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; **82**: 970-977.
- 3) Lavrnjic D, Vujic A, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand.* 2005; **111**: 247-252.
- 4) Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol.* 1997; **244**: 542-547.
- 5) Ponseti JM, Gamez J, Azem J, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; **1132**: 254-263.
- 6) Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, et al. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2003; **28**: 570-574.
- 7) Zhao CB, Zhang X, Zhang H, et al. Clinical efficacy and immunological impact of tacrolimus in Chinese patients with generalized myasthenia gravis. *Int Immunopharmacol.* 2011; **11**: 519-524.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 7 日)

((("tacrolimus/therapeutic use"[Majr]) OR ("cyclosporine/therapeutic use"[Majr]) OR ("calcineurin/antagonists AND inhibitors"[Majr])) AND ("myasthenia gravis"[Majr]) Limits: Humans, English, Japanese
検索結果 49 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

((("calcineurin"/MTH) AND (SH=拮抗物質・阻害物質)) OR "calcineurin inhibitor"/AL OR "calcineurin inhibitors"/AL OR カルシニューリン阻害剤/AL OR カルシニューリン阻害薬/AL OR "tacrolimus"/MTH OR @ciclosporin/MTH) AND ((重症筋無力症/MTH) AND (SH=薬物療法)) AND (PT=会議録除く CK=ヒト)
検索結果 29 件

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

回答

- シクロスポリンでは、感染症、血圧上昇、耐糖能異常、腎機能障害、歯肉肥厚、多毛などがみられる。
- タクロリムスでは、感染症、耐糖能異常、白血球増多、筋痙攣などがみられる。

解説・エビデンス

シクロスポリン、タクロリムスの共通の副作用としては感染症、耐糖能異常、頻度は多くないが下痢が知られている。一方、シクロスポリンに特徴的な副作用としては、歯肉肥厚、多毛があり¹⁾、タクロリムスでは筋痙攣が起こりやすい。MG 患者の治療において、カルシニューリン阻害薬はステロイドと併用されていることが多く、本剤単独の副作用によるのか否かは不明である。グレープフルーツ（ジュース）はカルシニューリン阻害薬の作用を増強するので注意が必要である。免疫抑制薬では発癌性に関する懸念が払拭できないが、両薬ともに明らかな因果関係はないとされている²⁾。MG におけるシクロスポリン、タクロリムスの有効性、安全性に関する論文はそれぞれ1編ずつ報告されている。シクロスポリンでは、BUN の有意な上昇があったが、重篤な副作用はなかった³⁾。タクロリムスでは、プラセボ群と比較して、筋痙攣の発生が多い（タクロリムス：プラセボ＝10%：0%）が、投与を中止する必要がある重篤な副作用は起こっていない⁴⁾。両薬とも MG に対しては投与量が臓器移植に比べて少ないため、副作用の発現は軽微であると考えられる。また、わが国では両薬ともに使用にあたっては、副作用の発現を予防するために血中濃度を測定することが勧められている。タクロリムスの1日投与量の上限は3mg と定められているため、血中濃度が副作用発現危険域の10ng/mL を超えることはほとんどないが、まれに超える患者もいるため投与初期にはチェックすることが必要である。

他の免疫抑制薬と同じく、感染症の悪化や肝炎ウイルスの再活性化が起こることがあるので、患者の疾患背景には十分注意を要する。また、患者に生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など）を接種するとこれらの感染症を発症するおそれがあるため投与禁忌である。その他の相互作用などに関しては、成書ならびにメーカーの添付文書を参考にされたい。

文献

- 1) Lavrnjc D, Vujic A, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand.* 2005; **111**: 247-252.
- 2) Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology.* 2005; **64**: 1641-1643.
- 3) Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis.

Ann N Y Acad Sci. 1993; **681**: 539-551.

- 4) Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; **82**: 970-977.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 9 日)

((("calcineurin inhibitor"[Ti/Ab] OR "calcineurin inhibitors"[Ti/Ab] OR "calcineurin/antagonists and inhibitors"[Majr]) AND ("adverse effects"[SH] OR "side effect"[Ti/Ab] OR "side effects"[Ti/Ab])) OR "cyclosporine/adverse effects"[Majr] OR "tacrolimus/adverse effects"[majr]) AND ("myasthenia gravis"[Majr])

Limits: Humans, English, Japanese

検索結果 5 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 9 日)

(@ciclosporin/MTH) AND (SH=毒性・副作用) OR (tacrolimus/MTH) AND (SH=毒性・副作用) OR (((calcineurin/MTH) AND (SH=拮抗物質・阻害物質)) OR "calcineurin inhibitor"/AL OR "calcineurin inhibitors"/AL OR カルシニューリン阻害薬/AL OR カルシニューリン阻害剤/AL) AND 副作用/AL) AND ((重症筋無力症/MTH) AND (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト))

検索結果 16 件

アザチオプリンは有効か

推奨

- ①ステロイドと併用した場合、ステロイドの減量効果が期待できるが、効果が出現するまで2~3年が必要である(グレードB)。そのため、早期の効果発現を期待する場合は使用を勧められない。

背景・目的

アザチオプリンは、MGの基本的な免疫抑制薬であるステロイドの効果を補強したり、ステロイド投与量を減じて副作用を軽減することを目的に使用されてきた。この考え方は、現在の他の免疫抑制薬の導入にも影響を与えている。また、1990年代後半に行われたランダム化比較試験(RCT)¹⁾は、MGにおける臨床試験のモデルとして、その後の治療薬の評価に踏襲されている。

解説・エビデンス

本剤に関するRCTとして、まずPalaceら¹⁾(エビデンスレベルⅡ)による34例の未治療MG患者を対象とした研究があげられる。19例をプレドニゾン+プラセボ、15例をプレドニゾン+アザチオプリンに割り付け、アザチオプリンは初期投与量が50mg/日から増量し、最終的に2.5mg/kg/日を投与している。プレドニゾンは隔日投与され、初期投与量は、1.5mg/kg/隔日もしくは100mg/隔日の少ないほうである。エンドポイントは、①プレドニゾンの維持量、②治療が失敗した患者数、③初期寛解期間、となっている。結果的に、試験開始後、2年および3年でプレドニゾン+アザチオプリン群でプレドニゾン投与量が減量($p=0.02$)し、アザチオプリンの有効性が示されたとしている。アザチオプリン群とプラセボ群を比較すると、プラセボ群に胸腺腫例が2例含まれており、均等割り付けされているとは言い難い。また、アザチオプリン群の4例、プラセボ群の6例が途中で試験を離脱している。また、両群それぞれ3例の観察期間における死亡例がある(それぞれMG以外の疾病によるとされる)。そのため、3年間の観察期間を終了した患者は、プレドニゾン+アザチオプリン群8例、プレドニゾン+プラセボ群10例である。現在のRCTと比べれば、他にもエンドポイントが曖昧である点などがあるが、3年間の観察をし得たという点は評価ができる。他のRCTとして、Brombergら²⁾(エビデンスレベルⅡ)の報告があるが、アザチオプリン5例、プレドニゾン5例と比較対象数が少ないこと、統計学的解析がなされていないことより参考にはし難い。また、Myasthenia Gravis Clinical Study Group³⁾(エビデンスレベルⅡ)からのRCTは、アザチオプリン21例とプレドニゾン20例の比較であるが、盲検化されていないため評価できない。横断研究としては、アザチオプリン投与後の観察研究⁴⁻⁸⁾がある。いずれも、有効であるとしている。

本剤の投与量は、1日1~2mg/kgを目安とし、副作用に注意しながら用量を調整する。効果発現に関しては、他の免疫抑制薬に比べて遅いため、何らかの事情により他剤が使用できない場合にやむを得ずステロイドとの併用を考慮すべきである。なお、わが国では、MGに対する本剤の保険適用はない。

文献

- 1) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology*. 1998; **50**: 1778-1783.
- 2) Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1997; **150**: 59-62.
- 3) Myasthenia Gravis Clinical Study Group. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; **56**: 1157-1163.
- 4) Rozsa C, Mikor A, Kasa K, et al. Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis. *Eur J Neurol*. 2009; **16**: 796-800.
- 5) Wilensky R, Dwyer B, Mayer RF. Relapses in patients with myasthenia gravis treated with azathioprine. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; **681**: 591-593.
- 6) Fonseca V, Havard CW. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. *Postgrad Med J*. 1990; **66**: 102-105.
- 7) Cornelio F, Peluchetti D, Mantegazza R, et al. The course of myasthenia gravis in patients treated with corticosteroids, azathioprine, and plasmapheresis. *Ann N Y Acad Sci*. 1987; **505**: 517-525.
- 8) Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 1986; **43**: 155-156.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia gravis/drug therapy"[Majr] AND "azathioprine/therapeutic use"[Majr]) Limits: Humans, English, Japanese

検索結果 33 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

(重症筋無力症/MTH) AND ("azathioprine"/TH) AND (PT=会議録除く) AND (CK=ヒト)

検索結果 19 件

アザチオプリンの副作用にはどのようなものがあるか

回答

- 血液学的異常, 消化器症状, 肝機能障害, 感染症がある。

解説・エビデンス

MG 患者の治療においては、ステロイドと免疫抑制薬が年余にわたり併用されることがあり、副作用発現には注意を払う必要がある。アザチオプリンの副作用には、血液学的異常として白血球減少、貧血、血小板減少があり、消化器症状としては吐気、食思不振、腹部の不快感などが、肝機能障害として AST、ALT、 γ -GTP の上昇がある¹⁾。感染症としては、肺炎、敗血症、また肝炎ウイルスの再活性化が起こることがある。1 人の患者に複数の副作用が発現する可能性もある。また、患者に生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など）を接種するとこれらの感染症を発症するおそれがあるため併用禁忌である。その他の相互作用などに関しては、成書を参考されたい。治療開始時の MG 重症度が強いほど、副作用が発現しやすいとの報告もある²⁾。なお本剤は FDA の Pregnancy Category D に分類されており、男女ともに胎児への影響があると考えられている。

文献

- 1) Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, et al. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 1988; 38: 258-261.
- 2) Rozsa C, Lovas G, Fornadi L, et al. Safety of long-term combined immunosuppressive treatment in myasthenia gravis: analysis of adverse effects of 163 patients. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 947-952.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia gravis "[Majr] AND "azathioprine/adverse effects" [Majr]) Limits: Humans, English, Japanese
検索結果 11 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia gravis "[Majr] AND "azathioprine/adverse effects" [Majr]) Limits: Humans, English, Japanese
検索結果 11 件

Clinical Question 9-3-1

9. 免疫抑制薬
9-3. シクロホスファミド

シクロホスファミドは有効か

推奨

シクロホスファミドの高用量静脈内投与が、MG の症状改善に有効である可能性が報告されている。

- ①ステロイド治療でも症状コントロールが困難(呼吸障害, 嚥下障害, または起立障害を有する)な全身型 MG (グレード B).
- ②ステロイド治療が副作用のために十分に行えない全身型 MG (グレード B).
- ③眼筋型 MG あるいはステロイド治療だけで十分な治療効果が得られている全身型 MG に関して, シクロホスファミドの効果を検討したランダム化比較試験 (RCT) は報告されていない(グレード C2).

背景・目的

全身型 MG ではステロイド単独治療で十分な効果が得られないことや, 副作用のために十分なステロイド治療が行えないことがある。このような場合は, 副作用に十分留意して免疫抑制薬の使用を考慮する。わが国で MG に保険適用が認められている免疫抑制薬はカルシニューリン阻害薬であるが, カルシニューリン阻害薬でも効果が不十分な場合は, シクロホスファミドも選択肢のひとつとして考慮してよいと考えられる。

解説・エビデンス

本剤の MG における有用性に関する RCT は, 唯一 2002 年に報告されている¹⁾。ステロイドのみでの症状管理が困難な全身型 MG において, 体表面 (m²) あたり 500mg のシクロホスファミドを月 1 回静脈内投与したところ, プラセボと比較して有意なステロイド減量と筋力増強がみられた(エビデンスレベル II)。

なお, MG でのシクロホスファミド使用は, わが国では保険適用外である。

文献

- 1) De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2002; 26: 31-36.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp] Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012)
AND ("cyclophosphamide/therapeutic use"[MeSH])

検索結果 20 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

(@"cyclophosphamide"/TH) AND (重症筋無力症/TH) AND (PT=会議録除く) AND (LA=日本語,英語 AND CK=ヒト)

検索結果 22 件

Clinical Question 9-3-2

9. 免疫抑制薬 9-3. シクロホスファミド

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

回答

- シクロホスファミドの一般的な副作用として、骨髄抑制、出血性膀胱炎、アナフィラキシー様症状、イレウス、間質性肺炎、心筋障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、皮膚症状などが現れることがある。
- また、男性および女性不妊の可能性があるため、生殖可能年齢の患者に投与する際には慎重に適応を考慮する。

解説・エビデンス

重症全身型 MG 患者へのシクロホスファミド投与に関する唯一のランダム化比較試験 (RCT)¹⁾ では、シクロホスファミド群とプラセボ群の副作用に優位差はみられなかった。

しかし、シクロホスファミドは一般的な副作用として、骨髄抑制、出血性膀胱炎、アナフィラキシー様症状、イレウス、間質性肺炎、心筋障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)、皮膚症状などが現れることが知られている。このため、肝障害、腎障害、骨髄障害のある患者、感染症を合併している患者、水痘患者、高齢者には、患者の状態を十分に観察するとともに、異常がみられれば減量・休薬など適切な処置を要する。

本剤は FDA の Pregnancy Category D に分類されており、催奇形性や不妊の原因となる可能性があるため、授乳婦、妊婦、あるいは挙児を予定している男女には投与しないことが望ましい。

なお、二次性悪性腫瘍 (急性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、膀胱腫瘍、腎盂尿管腫瘍など) が発生する可能性があり、シクロホスファミド投与中のみならずシクロホスファミド投与終了後も長期間経過を観察する必要がある。

文献

- 1) De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002; 26: 31–36.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia gravis/therapy"[MeSH] Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012)
AND ("cyclophosphamide/adverse effects"[MeSH])

検索結果 3 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

(重症筋無力症/TH AND PT=会議録除く) AND ("cyclophosphamide"/TH AND ((SH=毒性・副作用,化学的誘発,
有害作用) OR (副作用/TA or 有害作用/TA)))

検索結果 6 件

参考にした二次資料

・エンドキサン[®]錠 50mg 添付文書 (シオノギ製薬)

Clinical Question 9-4-1

9. 免疫抑制薬 9-4. ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチルは有効か

推奨

① ミコフェノール酸モフェチルの投与が、MG の症状改善に有効であることを示したランダム化比較試験 (RCT) はない (グレード C1)。

背景・目的

全身型 MG ではステロイド単独治療では十分な効果が得られないことや、副作用のために十分なステロイド治療が行えないことがある。このような場合は、免疫抑制薬の使用を考慮するが、ミコフェノール酸モフェチルに関しては RCT で有効性を示した報告はない。

解説・エビデンス

本剤の MG における有用性に関する RCT は 3 報あるが、いずれも明らかな症状改善が示されなかった¹⁻³⁾。その後、若干の有効性を示す後ろ向き研究が公表されており⁴⁾、米国においては治療薬の選択のひとつとなっている。

なお、MG でのミコフェノール酸モフェチル使用は、わが国では保険適用外である。

文献

- 1) The Muscle study group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008; **78**: 394-399.
- 2) Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008; **71**: 400-406.
- 3) Meriglioli MN, Rowin J, Richman JG, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; **998**: 494-499.
- 4) Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve*. 2010; **41**: 593-598.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("mycophenolic acid/analogs and derivatives"[Majr] OR "mycophenolate mofetil"[Supplementary Concept]) AND ("myasthenia gravis/drug therapy"[Majr]) Limits: Humans, English, Japanese
検索結果 31 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

("mycophenolate mofetil"/TH OR "mycophenolate mofetil"/AL OR ミコフェノール酸モフェチル/AL OR ("mycophenolic acid"/TH AND SH=類似体・誘導体) OR "cellcept"/AL OR セルセプト/AL) AND (重症筋無力症/TH) AND (CK=ヒト)
検索結果 22 件

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

回答

- ミコフェノール酸モフェチルの一般的な副作用として、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、消化管障害、血栓症、腎障害、肝障害、心不全などが現れることがある
- また、不妊の可能性があるため、生殖可能年齢の女性に投与する際には慎重に適応を考慮する。

解説・エビデンス

重症全身型 MG 患者へのミコフェノール酸モフェチル投与に関するランダム化比較試験 (RCT)¹⁾ では、ミコフェノール酸モフェチル群とプラセボ群の副作用に優位差はみられなかった。

しかし、ミコフェノール酸モフェチルは一般的な副作用として、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、消化管障害、血栓症、腎障害、肝障害、心不全などが現れることが知られている。このため、重篤な消化器疾患のある患者、感染症を合併している患者、重度の腎障害がある患者には、患者の状態を十分に観察するとともに、異常がみられれば減量・休薬など適切な処置を要する。

また、催奇形性の可能性があり、授乳婦、妊婦、あるいは妊娠している可能性がある女性には投与しないことが望ましい (FDA 分類: Category D)。そのうえ、不妊の原因となる可能性があるため、生殖可能年齢の女性に投与する際には慎重に適応を考慮する。

なお、二次性悪性腫瘍 (悪性リンパ腫、皮膚癌など) が発生する可能性があり、ミコフェノール酸モフェチル投与終了後も長期間経過を観察する必要がある。

文献

- 1) Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology*. 2008; 71: 400-406.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("mycophenolic acid/analogs and derivatives"[Majr] OR "mycophenolate mofetil"[Supplementary Concept]) AND ("adverse effects"[SH] OR "side effect"[Ti/Ab] OR "side effects"[Ti/Ab])) AND ("myasthenia gravis/drug therapy"[Majr]) Limits: Humans, English, Japanese

検索結果 17 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

("mycophenolate mofetil"/TH OR "mycophenolate mofetil"/AL OR ミコフェノール酸モフェチル/AL OR ("mycophenolic acid"/TH AND SH=類似体・誘導体) OR "cellcept"/AL OR セルセプト/AL) AND ((SH=毒性・副作用,化学的誘発,有害作用) OR 副作用/AL OR 有害作用/AL) AND (重症筋無力症/TH OR 重症筋無力症/AL) AND (CK=ヒト)

検索結果 1 件

参考にした二次資料

・セルセプト®カプセル 250mg 添付文書 (中外製薬)

免疫グロブリン静注療法 (IVIg) は有効か

推奨

- ①IVIg は中等症あるいは重症の MG に有効である (グレード B).
- ②IVIg は血液浄化療法と同等に急性増悪を改善する (グレード B).

背景・目的

免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) は広く免疫介在性神経筋疾患の治療に用いられており, MG の治療法としてポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリンは保険適用を取得している.

IVIg が MG の急性増悪期に対して有効であることはランダム化比較試験 (RCT) でプラセボ対照に盲検化して証明されており¹⁾, 血液浄化療法と同等の効果を有することも RCT で示されている^{2,3)}. IVIg と血液浄化療法は主として筋無力症状の急性増悪期に用いられるが, IVIg は患者の全身状態が不良な場合には血液浄化よりも施行しやすいというメリットがある. 保険適用取得以前の 2006 年におけるわが国の疫学調査において 2.7% の MG 患者に IVIg が施行されており⁴⁾, 適用取得以後には使用頻度は増加しているものと考えられる.

解説・エビデンス

免疫グロブリン製剤は多数の健常人供血の血漿から精製された免疫グロブリン (immunoglobulin : IgG) を主とする製剤であり, MG では静脈注射製剤として用いるための処理と病原体処理が製剤により異なる. このため, 製剤により保険適用が異なっている. IVIg の作用機序は, 自己抗体との競合作用や補体カスケード反応の抑制⁵⁾, Fc 受容体を介した作用⁶⁾, 抗イディオタイプ抗体による抗体活性の中和, サイトカインの産生・放出の調節, T 細胞機能の変化, などが想定されているが明らかになっていない. 外部から多量の IgG が体内に入ることにより, 患者体内で産生される IgG (病因性を有する自己抗体を含めて) の機能は低下するが, 免疫機能は外来性の IgG によって担保されると理解されるので, 効果発現にはある程度 IgG の血中濃度上昇は必要だと考えられる.

Gajdos らは 2008 年以前の 6 つの RCT のメタアナリシスの結果を報告している⁷⁾. そのなかで, IVIg は MG の急性増悪時に有効な短期的治療法であり, その効果は血液浄化療法やステロイドパルス療法に匹敵すると結論している (エビデンスレベル I).

IVIg は血液浄化療法と同等の効果を有するという結果が 2 つの RCT で報告されている^{2,3)}. Gajdos らは急性増悪期の MG 87 例を血液浄化療法群 (41 例), IVIg 3 日間群 (23 例), IVIg 5 日間群 (23 群) の 3 群に分け, 治療終了 15 日後に myasthenic muscular score で評価した. 3 群間の治療効果に有意差はなく, 0.4 g/kg/日を 3 日間投与しても 5 日間投与しても, その有効性に

差はないと結論を出している²⁾。Barth らは 84 例の中等症ないし重症の MG 症例を IVIg 投与群 (40 例) と血液浄化療法群 (41 例) に割り付け、治療終了から 14 日後に QMG で治療効果を評価し、60 日後まで観察を行った³⁾。両群とも 14 日後の QMG を改善し、同等の効果があつた。有効率は IVIg で 69%、血液浄化療法で 65% であり、その効果の持続期間も同等であつた (**エビデンスレベル II**)。2010~2011 年には、それまでの複数の RCT を解析した結果が報告されているが、やはり急性増悪時の MG 症状改善について IVIg と血液浄化療法は同等の効果を有するとしており^{8,9)} (**エビデンスレベル II**)、さらに、IVIg は血液浄化療法よりも忍容性が高く安価であると結論している。Mandawat らは US database から抽出された 1,606 例の入院患者の大規模コホート研究の結果から、高齢患者や呼吸・循環に重篤な合併症を有する患者の急性期治療に IVIg を推奨している¹⁰⁾。

わが国の治験では、「免疫抑制療法で症状のコントロールに難渋しており日常生活に支障をきたすため血液浄化療法の実施が必要と判断された全身型 MG 患者」を対象とし、血液浄化と比較した RCT が施行されている。呼吸筋クリーゼは対象としていないが、治療開始前と比べて施行 2 週および 4 週後に有意な QMG スコアの改善があることを示されている¹¹⁾。

文献

- 1) Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007; **68**: 837-841.
- 2) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1997; **41**: 789-796.
- 3) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2011; **76**: 2017-2023.
- 4) 村井弘之, 山下夏美. 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性疾患に関する調査研究班臨床疫学調査から—。 *脳* 21. 2008; **11**: 227-231.
- 5) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*. 2004; **291**: 2367-2375.
- 6) Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through inhibition of Fc receptor. *Science*. 2001; **291**: 484-486.
- 7) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD002277.
- 8) Gilhus NE. Neuromuscular disease: acute treatment for myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol*. 2011; **7**: 132-134.
- 9) Miller RG, Barohn RJ, Dubinsky R. Expanding the evidence base for therapeutics in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2010; **68**: 776-777.
- 10) Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2010; **68**: 797-805.
- 11) 川口直樹, 小西哲郎, 松尾秀徳, ほか. 全身型重症筋無力症を対象とした人免疫グロブリン製剤 GB-0998 の無作為化比較試験. 第 53 回日本神経学会学術大会 プログラム・抄録集, 2012: p232.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 15 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("immunoglobulins, intravenous"[MeSH] OR "IVIG") Filters: Publication Date from 1983/01/01 to 2012/12/31; English; Japanese

検索結果 56 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 15 日)

((重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く)) AND (("immunoglobulins/TH OR "immunoglobulins"/AL) AND (PT=会議録除く SH=治療の利用))

検索結果 12 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 10-2 10. 免疫グロブリン静注療法

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

推奨

- ①頭痛，発熱，軽症高血圧，悪寒，嘔気などが数%程度にみられるが，その多くは一過性であり，重篤な副作用の発現は珍しい(グレードC1)。
- ②IVIg は血液粘度を上昇させるため，年齢や心血管系の合併症など症例ごとの危険因子に配慮して，投与方法や点滴速度を適宜変更するべきである(グレードB)。
- ③現在用いられている免疫グロブリン製剤による感染のリスクは極めて小さい(グレードC1)。

背景・目的

免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が MG の治療法として保険適用を取得する以前の 2006 年におけるわが国の疫学調査においても，すでに 2.7% の MG 患者に IVIg が施行されていた¹⁾。特に小児や高齢者など，血液浄化を施行しにくいと考えられる年齢に多く使用されていた。IVIg と血液浄化療法の適応・使い分けを判断する際には，患者の年齢，全身状態，感染症合併の有無など，MG の病状以外の副次的な要因も考慮する必要がある。

解説・エビデンス

16 の前向き研究で解析された 632 症例において IVIg による有害事象として，頭痛 (16.1%)，発熱 (6.6%)，軽症高血圧 (4.6%)，悪寒 (3.3%)，嘔気 (3.2%) などがみられている²⁾。これらのも多くは一過性で特に治療を要さないことが多いが，程度により対症療法を行う。症例報告やケースシリーズなどの記述研究では，血液浄化療法に比べて IVIg のほうが重篤な有害事象は少ないと報告されている³⁻⁸⁾。また，IVIg による有害事象の発現と投与方法には関連があると考えられ，2g/kg を 2 日間で投与した RCT では，平均 6.9 日で 75% の症例に頭痛が発症している⁹⁾。IVIg は血液粘度を上昇させることによって全身の循環動態に影響を与えるため，脳血管障害，心不全，腎不全など個々の症例の合併症を考慮しながら，投与方法や点滴速度を決定していく必要がある^{2,10)} (エビデンスレベル I)。なお血液製剤である以上，感染の可能性を完全に排除することは困難ではあるが，現在用いられている免疫グロブリン製剤は，献血者への問診，感染症関連検査施行，製造過程でのウイルスの不活化・除去が実施されているため感染のリスクは極めて小さくなっている。

文献

- 1) 村井弘之, 山下夏美. 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性疾患に関する調査研究班臨床疫学調査から—. 脳 21. 2008; **11**: 227–231.
- 2) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. Neurology. 2012; **78**: 1009–1015.
- 3) Schwendimann RN, Burton E, Minagar A. Management of myasthenia gravis. Am J Ther. 2005; **12**: 262–268.
- 4) Kothari MJ. Myasthenia gravis. J Am Osteopath Assoc. 2004; **104**: 377–384.
- 5) Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. Semin Neurol. 2004; **24**: 41–48.
- 6) Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. Neurology. 2003; **61**: 1652–1661.
- 7) Antozzi C. Myasthenia gravis and myasthenic syndrome. Neurol Sci. 2003; **24** (Suppl 4): S260–S263.
- 8) Richman DP, Agius MA. Treatment principles in the management of autoimmune myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2003; **998**: 457–472.
- 9) Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology 2007; **68**: 837–841.
- 10) Dalakas MC. The use of intravenous Immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharmacol Ther. 2004; **102**: 177–193.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 15 日)

("myasthenia gravis/therapy"[Majr]) AND ("immunoglobulins, intravenous"[Majr] AND ("adverse effects"[SH] OR "complications"[SH])) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 12 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 15 日)

((重症筋無力症/TH) AND ("immunoglobulins"/TH) AND (SH=毒性・副作用,化学的誘発,合併症,有害作用)) AND (LA=日本語,英語 AND PT=会議録除く AND CK=ヒト)

検索結果 13 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 11-1

11. 血液浄化療法

血液浄化療法は有効か

推奨

- ① 血液浄化療法は長期的な有効性は証明されていないが、短期的には、特にクリーゼ時の治療では有効性が報告されている(グレードB)。
- ② 血液浄化療法には単純血漿交換法(PE)、二重膜濾過血漿交換法(DFPP)、免疫吸着療法(IAPP)が行われている(グレードC1)。

背景・目的

血液浄化療法は血液から病因となる抗体を取り除くことによる治療法で、あくまで臨床症状の一時的な改善を得る目的で行われている。

現在行われている血液浄化療法には以下のものがある。

① 単純血漿交換法 (plasma exchange : PE)

本法は血球成分と血漿を分離し、血漿成分を破棄し、交換する方法である。

血漿成分の補充のため、本法では置換液として大量のアルブミンが必要である。

② 二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP)

一次膜で分離した血漿を分子量の大ききさで処理する方法であるが、アルブミンの喪失が多く、その補充が必要である。

③ 免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP)

本法は分離した血漿を吸着カラムで濾過し、免疫グロブリンを選択的に減じた血漿を体内に戻す方法で上述の2つの方法に比べてアルブミンの補充が少なくて済み、副作用も少ないため、血液浄化療法のなかでは主流になっている¹⁻³⁾。MGではトリプトファンをリガンドとしたイムソバ®TR-350が保険適用となっている。

解説・エビデンス

血液浄化療法は他の治療と組み合わせて用いられ、単独治療での有効性のデータはエビデンスの高いものはない。しかし、急性増悪期の治療として、血液浄化療法はIVIgと同等の有効性が示されている^{4,5)}(エビデンスレベルⅡ)(CQ 6-3, 6-4 参照)。血液浄化療法の方法について、Yehは30例のMGにDFPPを連日施行例と隔日施行例との比較では連日施行例で80%、隔日施行例で60%に臨床的な効果を認め、連日施行が有意に優れていると報告しているが⁶⁾、隔日施行例と連日施行例との間では有効性、安全性の面での差はみられなかったとの報告もある⁷⁾。

現在のIAPPは通常血流速度60~80mL/分で、血漿量として1回1,500~2,000mL処理を行い、1クール2~5回、最大7回行われている⁸⁾。MGクリーゼに対して行う血液浄化療法は開始時期が早いほうが効果的である⁹⁾。

MGの増悪以外では胸腺摘除術に先行して行うことの有用性について報告がある。

Sarkarは、19例の胸腺腫瘍合併MGのうち10例に血液浄化療法を行ったところ、術後呼吸器装着を有意に回避できたと報告している¹⁰⁾。Nagayasuは術前に血液浄化療法を行うと、術後1年間にクリーゼになる率が28%に対して5.3%と有意に低く、術後5~7年後でも「改善」あるいは「薬理的寛解」に至る率も有意に高く、術前の血液浄化療法は有用であると報告している¹¹⁾。

また、全身型MGの早期に病勢を抑える目的でステロイドパルス療法、免疫抑制薬と組み合わせ用いることもある(CQ6-1参照)。

免疫吸着療法で使用されるイムソーバ®TR-350はIgG1またはIgG3が相対的に強く吸着する。AChR抗体のIgGのサブクラスはIgG1であるため、免疫吸着療法の効果が期待できるが、MuSK抗体のIgGサブクラスはIgG4であるため、単純血漿交換が勧められる(CQ4-4参照)。

文献

- 1) Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand.* 1999; **99**: 147-151.
- 2) Shibuya N, Sato T, Osame M, et al. Immunoabsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; **57**: 578-581.
- 3) Splendiani G, Cipriani S, Passalacqua S, et al. Plasmapheresis on triptophan columns can improve the clinical outcome of patients affected with myasthenia gravis. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2003; **31**: 69-79.
- 4) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD002275.
- 5) Qureshi AI, Suri MF. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher.* 2000; **4**: 280-286.
- 6) Yeh JH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in myasthenia gravis: analysis of clinical efficacy and prognostic parameters. *Acta Neurol Scand.* 1999; **100**: 305-309.
- 7) Trikha I, Singh S, Goyal V, et al. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomised trial. *J Neurol.* 2007; **254**: 989-995.
- 8) Yeh JH, Chiu HC. Optimal volume of processed plasma and total number of selective plasmapheresis sessions in the treatment of patients with severe generalized myasthenia gravis. *J Clin Apher.* 1999; **14**: 177-180.
- 9) Mandawat A, Mandawat A, Kaminski HJ, et al. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not favorable. *Muscle Nerve.* 2011; **43**: 578-584.
- 10) Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis: a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008; **7**: 1007-1010.
- 11) Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; **53**: 2-7.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis/therapy"[Majr: NoExp] AND ("plasmapheresis"[Majr] OR "plasma exchange"[Majr] OR "immunosorbent techniques"[Majr: NoExp] AND "immunoabsorption"[Title/Abstract])) Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Multicenter Study, Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 40 件

("myasthenia gravis/therapy"[Majr: NoExp] AND ("plasmapheresis"[Majr] OR "plasma exchange"[Majr] OR "immunosorbent techniques/methods" [Majr: NoExp] OR "blood component removal/methods"[Majr: NoExp])) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 105 件

Ⅲ. 成人期発症 MG の治療各論

医中誌（検索 2012 年 9 月 1 日）

((((重症筋無力症/TH) AND ("immunoglobulins"/MTH) AND (SH=治療的利用)))) AND (LA=日本語,英語 AND PT=会議録除く AND CK=ヒト)

検索結果 12 件

(血液浄化法/MTH OR 血漿交換/MTH OR 二重濾過血漿交換/MTH OR プラズマフェレーシス/MTH OR @血液成分除去法/MTH) AND (重症筋無力症/TH AND ((SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) OR (治療/TI OR 手術/TI))) AND (LA=日本語,英語 AND PT=会議録除く AND CK=ヒト)

検索結果 34 件

重要な文献をハンドサーチで追加した.

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

回答

- 血液浄化療法の副作用・合併症としては、血栓、出血、血圧低下、頻脈、徐脈、呼吸困難、感染、気胸、低アルブミン血症、低カルシウム血症、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、悪心・嘔吐などがあげられる。
- 頻度が高いものとして、血圧低下、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、低カルシウム血症がある。
- ACE阻害薬を服用中の患者にイムソーバ[®]によるアフエレシスは禁忌である。

解説・エビデンス

副作用・合併症としてカテーテル関連の合併症には出血、血栓、感染、気胸、空気塞栓などがあり、体外循環や置換液に対する反応に起因する合併症として、血栓、出血、血圧低下、頻脈・徐脈、呼吸困難、低アルブミン血症、低カルシウム血症、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、悪心・嘔吐、感染などがあげられる¹⁾。

合併症の頻度は治療法により異なると思われるが、単純血漿交換法では16～20%との報告がある^{2,3)}。合併症のなかで頻度が高いものとして血圧低下、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、低カルシウム血症があげられる¹⁾。

免疫吸着療法 (immunoabsorption plasmapheresis : IAPP) では、血漿処理量が1,500 mLを超えるとカラムにいったん吸着されたC5a、ブラジキニンが血漿中に遊離し、C5a、ブラジキニンはショック症状を惹起するので注意が必要である。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を服用中の患者にイムソーバ[®]によるアフエレシスを施行するとブラジキニンの体内貯留に伴うショック症状を呈することがある。イムソーバ[®]の添付文書には「禁忌・禁止」の項に「ACE阻害薬の服用中の患者」と記載され、「相互作用」の項に「本医療機器の使用に先立ちACE阻害薬を中止する」ことが明記されている⁴⁾。

文献

- 1) 日本アフエレシス学会 (編). アフエレシスマニュアル, 第3版, 秀潤社, 東京, 2010.
- 2) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol. 1997; 41: 789-796.
- 3) Antozzi C, Gemma M, Bruno Regi B, et al. A short plasma exchange protocol is effective in severe myasthenia gravis. J Neurol. 1991; 238: 103-107
- 4) 旭化成クラレメディカル (株): イムソーバ添付文書 (改訂第6版), 2012年4月1日

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis/therapy"[Majr: NoExp]) AND ("blood component removal/adverse effects"[Majr: NoExp] OR "plasma exchange/adverse effects"[Majr] OR "plasmapheresis/adverse effects"[Majr] OR "immunosorbent techniques/adverse effects"[Majr: NoExp])) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 16 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

((@二重濾過血漿交換/TH AND SH=毒性・副作用,有害作用) OR (血液浄化法/TH AND SH=有害作用) OR (血漿交換/TH AND SH=有害作用) OR (プラスマフェレーシス/TH AND SH=有害作用) OR (血液成分除去法/TH AND SH=有害作用)) AND (重症筋無力症/TH) AND (LA=日本語,英語 AND PT=会議録除く AND CK=ヒト)

検索結果 13 件

胸腺摘除術は有効か

推奨

- ①胸腺腫合併 MG 例は胸腺腫および拡大胸腺摘除術を行う(グレードA).
- ②非胸腺腫 MG 例に対する胸腺摘除術に関するランダム化比較試験(RCT)の報告は存在せず, MG の治療として有効とする十分な根拠はない. 客観的なデータが出るまでは, MG 治療法のオプションとして限定して考慮する(グレードC1).
- ③胸腺摘除術の有効性が期待できる因子として, 胸腺過形成, 異所性胸腺組織がない, 発症から胸腺摘除までの期間が短い, 若年者があるが根拠に乏しい(グレードC1).
- ④MuSK 抗体陽性 MG に対する胸腺摘除術の有効性はあるとはいえない(グレードC2).

背景・目的

胸腺摘除術の歴史的背景は, 1911年 Sauerbruch が29歳女性のMG患者の胸腺を切除したあとにMG症状が改善したことを報告したことから始まる¹⁾. その後, Blalock らは非胸腺腫のMG患者20例に胸腺摘除術を施行し, その半数にMG症状の改善をみたことを報告した²⁾. この報告以来, 多くの胸腺摘除に関する報告がなされてきた. しかし, 非胸腺腫MGに対する胸腺摘除の有効性をRCTで分析した報告はこれまでになく^{3,4)}, 現時点では有効性は不明であると結論される. 現在, 胸腺腫非合併MGに対する胸腺摘除術に関する有効性, 安全性を検討するランダム化比較試験(MGTX study)が国際プロジェクトとして進行中であり⁵⁾, 今後の報告が待たれる.

MGの発症機序の解明および治療標的として, 胸腺は重要な臓器と考えられる. MGにおける胸腺の主な働きは, ①抗体生産の場, ②抗原蛋白質(AChR)の発現部位, ③AChR特異的T細胞の持続的活性化, ④抗原提示細胞の存在部位, ⑤MHC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の異常, ⑧胸腺過形成(または胸腺腫)内の抑制性T細胞の機能不全, などが考えられている. 非胸腺腫MGにおける胸腺摘除術の理論的根拠をはっきりさせるために, MGの免疫機序, 発症機序を解明する必要がある.

解説・エビデンス

これまで, 非胸腺腫MGに対する胸腺摘除術の効果に関するRCTは行われていない⁴⁾.

2000年, Gronseth & Barohn³⁾は, MGと胸腺摘除術との関係を論ずる310文献のなかから, 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. その結果, 胸腺摘除がMGの予後を改善させるとするデータが多くみられた. 年齢, 性別, MGの重症度の単一因子補正を行うと胸腺摘除はMGの予後改善に関連する傾向があった. 一方, 胸腺

摘除群と非摘除群の間には予後に関連する他の因子が存在することが指摘された。たとえば、胸腺摘除を受けた患者は、非摘除の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あげられている。また、多因子補正を行うと MG の予後が異なってくるなど矛盾も指摘された。

以上より、現時点では非胸腺腫 MG の治療手段として、胸腺摘除が有効とする十分な根拠はないと結論した。これは、非胸腺腫 MG における胸腺摘除を否定したものではなく、MG の治療のオプションとして検討すべきとしている。

2000 年のメタアナリシスの検討以後の非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除の有効性に関する報告でも、非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除が有効としてまとめたものが多い⁶⁻¹⁵⁾。これらの報告は、胸腺摘除を行った症例の後ろ向き症例集積研究でありエビデンスレベルは高くなく、手術適応、術後の他の免疫療法といった予後に関連する因子の記載が不十分である。非胸腺摘除群の完全寛解率は 9% から 70% までと非常に幅があり、胸腺摘除群と非摘除群の比較で完全寛解率に有意差がみられないとする報告もある⁶⁾。つまり、これらの報告をもとに胸腺摘除の有効性を論ずることはできない。

胸腺摘除施行患者のアウトカムに対する二変量解析や多変量解析では⁷⁻¹¹⁾、胸腺摘除において寛解率に良好な影響を与える因子として、発症年齢が若く、発症から胸腺摘除までの期間が短い、AChR 抗体陽性があるが、その境界については明確ではなく臨床での経験により判断が行われている。胸腺過形成があることや異所性胸腺を認めないことも予後良好となる因子であるが^{7,10,12,13)}、胸腺摘除前に評価することはできない。寛解率が変わらない、もしくは悪化させる因子として、胸腺摘除前のステロイド使用^{11,14)}、MuSK 抗体陽性¹⁵⁾があるが、前者は術前の病態が重症であった可能性も否定されないため、術前の治療を否定するものではない。後者は胸腺摘除を推奨すべきではないとする考えが一般的である。

最後に、胸腺腫合併 MG 例では胸腺摘除術の有効性にかかわらず、胸腺腫および拡大胸腺摘除術の絶対適応がある。胸腺腫合併例では、術後の再発や転移について十分留意していく必要がある¹⁶⁾ (エビデンスレベル VI)。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

胸腺摘除においてはアウトカムに関する結論が出ていないことを十分考慮し、安易に患者に勧めることは避け、患者に十分な説明を行ったうえで最終的な適応を決めることが求められる。胸腺摘除術の有効性は、コホート比較試験により分析されており、有効と報告された成績の背景を十分に理解すべきである。このガイドラインは胸腺摘除を否定するものではないが、RCT (MGTX study) で客観的アウトカム評価がなされるまで結論は先送りされる。また、胸腺摘除を選択した場合、その有効性の有無を確認すべく十分な評価を術前後に行うことを勧める。

文献

- 1) Shumacher CH, Roth P. Thymektomie bei einem fall von murbus basedowi mit myasthenia. Mitt Grenzgeb Med Chir. 1912; 25: 746-765.
- 2) Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of twenty cases. J Thorac Surg. 1944; 13: 316-339.
- 3) 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. 2000; 55: 7-15.
- 4) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmis-

- sion disorders. *Eur J Neurol*. 2010; **17**: 893–902.
- 5) Werneck LC, Cunha FM, Scola RH. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. *Acta Neurol Scand*. 2000; **101**: 41–46.
 - 6) Lin MW, Chang YL, Huang PM, et al. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; **37**: 7–12.
 - 7) Pompeo E, Tacconi F, Massa R, et al. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; **36**: 164–169.
 - 8) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; **109**: 858–861.
 - 9) Budde JM, Morris CD, Gal AA, et al. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2001; **72**: 197–202.
 - 10) Kumar N, Verma AK, Mishra A, et al. Factors predicting surgical outcome of thymectomy in myasthenia gravis: a 16-year experience. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; **14**: 267–271.
 - 11) Ponseti JM, Gamez J, Vilallonga R, et al. Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; **34**: 1062–1067.
 - 12) Ozdemir N, Kara M, Dikmen E, et al. Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; **23**: 233–237.
 - 13) Prokakis C, Koletsis E, Salakou S, et al. Modified maximal thymectomy for myasthenia gravis: effect of maximal resection on late neurologic outcome and predictors of disease remission. *Ann Thorac Surg*. 2009; **88**: 1638–1645.
 - 14) Tomulescu V, Sgarbura O, Stanescu C, et al. Ten-year results of thoracoscopic unilateral extended thymectomy performed in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Surg*. 2011; **254**: 761–765; discussion: 765–766.
 - 15) Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011; **44**: 36–40.
 - 16) Baas P, Rhodius R. Thymoma update 2011. *Eur J Cancer*. 2011; **47** (Suppl 3): S315–S316.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia gravis/surgery"[Majr: NoExp] AND "Thymectomy"[Majr]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 410 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

(重症筋無力症/TH AND (胸腺摘出術/TH AND (SH=毒性・副作用,化学的誘発,合併症,有害作用)) AND (LA=日本語,英語 AND PT=会議録除く AND CK=ヒト)

検索結果 24 件

Clinical Question 12-2

12. 胸腺摘除術

胸腺摘除術にはどのようなリスクがあるか

回答

- 胸腺摘除術には、胸骨正中切開法、経胸骨上窩性胸腺摘除術、胸腔鏡下拡大胸腺摘除術、ロボット操作手術があるが、胸腺摘除術に伴う合併症の割合は3～30%であり術式によるリスクの差はない。
- 合併症には、クリーゼ、肺炎、出血、術部感染、反回神経・横隔神経障害、気胸、静脈血栓症、胸水、無気肺、不整脈、乳び胸などが報告されている。
- 胸腺摘除術による死亡率は、2000年以降の報告では0～0.4%である。手術後死亡の原因としてはクリーゼがある。

背景・目的

胸腺摘除術の術式は、胸骨正中切開法から近年では胸腔鏡下拡大胸腺摘除術、ロボット操作による胸腺摘除術が行われているが、術式の違いによる合併症の頻度や種類に違いは認めない。死亡率は、2000年以降の報告では0%とするものが多く、まれに心筋梗塞や脳出血を併発し死亡した症例の記載がある。術後に起きたクリーゼのため死亡する症例もまれながら認める。

解説・エビデンス

胸腺摘除術に伴うリスクには、手術や偶発的事象によって発生する合併症や死亡、およびMGの急性増悪であるクリーゼがある。胸腺摘除術に伴う合併症の割合は3～30%となっている¹⁻⁷⁾。肺炎や反回神経・横隔神経麻痺などの重大な合併症でみると10%以下である。胸骨正中切開法では3～30%¹⁻³⁾、経胸骨上窩性胸腺摘除術では3～8%⁴⁾、胸腔鏡下拡大胸腺摘除術では4～20%⁵⁾、ロボット操作による胸腺摘除術では3～15%^{6,7)}となっているが術式の違いによる合併症に差は明らかではない。非侵襲式の術式がより安全とする報告があるが結論は出ていない⁸⁾。

胸腺摘除術の合併症の発生率は、肺炎2.9～9%、出血0～9%、術部感染0.9～7%、反回性神経・横隔神経障害1.1～6.6%、気胸0.9～6%、静脈血栓症1.9%、胸水1.9%、無気肺1.7%、不整脈0.9%、乳び胸などが報告されている¹⁻⁷⁾。また、術後のクリーゼ発症率は4～31.1%となっている^{9,10)}。

胸腺摘除術による死亡率は、1970年代は5～15%と報告されていたが、2000年以降では0%とする報告が多く¹⁻⁸⁾、高い報告でも0.4%である¹¹⁾。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

基礎疾患がある場合、術前にその状態を十分把握することが大切である。術後のクリーゼ合併のリスクとしては、クリーゼの既往、球症状、AChR抗体価高値が報告されており^{9,10)}、この

ような症例では術前の対策を考慮する必要がある。

文献

- 1) Liu Z, Feng H, Yeung SC, et al. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2011; **92**: 1993–1999.
- 2) Park IK, Choi SS, Lee JG, et al. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; **30**: 525–528.
- 3) Kumar N, Verma AK, Mishra A, et al. Factors predicting surgical outcome of thymectomy in myasthenia gravis: a 16-year experience. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011; **14**: 267–271.
- 4) Prokakis C, Koletsis E, Salakou S, et al. Modified maximal thymectomy for myasthenia gravis: effect of maximal resection on late neurologic outcome and predictors of disease remission. *Ann Thorac Surg.* 2009; **88**: 1638–1645.
- 5) Lin MW, Chang YL, Huang PM, et al. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; **37**: 7–12.
- 6) Freeman RK, Ascoti AJ, Van Woerkom JM, et al. Long-term follow-up after robotic thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2011; **92**: 1018–1022; discussion: 1022–1023.
- 7) Ruckert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; **141**: 673–677.
- 8) Jurado J, Javidfar J, Newmark A, et al. Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012; **94**: 974–982.
- 9) Nam TS, Lee SH, Kim BC, et al. Clinical characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy. *J Clin Neurosci.* 2011; **18**: 1185–1188.
- 10) Watanabe A, Watanabe T, Obama T, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; **127**: 868–876.
- 11) Zielinski M, Kuzdzal J, Staniec B, et al. Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; **26**: 407–411.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia gravis/surgery"[Majr]) AND ("thymectomy"[Majr] AND ("adverse effects"[SH] OR "complications"[SH])) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 102 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

(重症筋無力症/TH) AND (胸腺摘出術/TH AND (SH=毒性・副作用,化学的誘発,合併症,有害作用)) AND (LA=日本語,英語 AND PT=会議録除く AND CK=ヒト)

検索結果 24 件