

重症筋無力症／ ランバート・イートン筋無力症候群 診療ガイドライン

2022

監修 日本神経学会

編集 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会



SOCIETAS
NEUROLOGICA
JAPONICA

Founded in 1960

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「難治性疾患等政策研究事業神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

編集

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会

委員長

村井 弘之 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 主任教授

副委員長

槍沢 公明 総合花巻病院脳神経内科 部長

本村 政勝 長崎総合科学大学工学部医療工学コース 教授

委員

石垣 景子 東京女子医科大学小児科 准教授

今井 富裕 国立病院機構箱根病院 院長

鷗沢 顕之 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 診療講師

奥村明之進 国立病院機構大阪刀根山医療センター 院長

川口 直樹 脳神経内科千葉 同和会神経研究所 所長

紺野 晋吾 東邦大学医療センター大橋病院脳神経内科 講師

鈴木 重明 慶應義塾大学医学部神経内科学 准教授

鈴木 靖士 国立病院機構仙台医療センター 臨床研修部長

高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授

中根 俊成 日本医科大学脳神経内科 准教授

野村 芳子 野村芳子小児神経学クリニック 院長

南 尚哉 国立病院機構北海道医療センター脳神経内科 医長

吉川 弘明 金沢大学保健管理センター 教授

研究協力者

入岡 隆 横須賀共済病院脳神経内科 部長

岩佐 和夫 石川県立看護大学健康科学講座 教授

寒川 真 近畿大学医学部内科学講座脳神経内科部門 講師

白石 裕一 国立病院機構長崎病院脳神経内科 医長

長根百合子	総合花巻病院脳神経内科 主任医長
矢部 一郎	北海道大学大学院医学研究院神経内科学 教授
山本 大輔	札幌医科大学医学部神経内科学 助教

システマティックレビュー委員

金井 哲也	明康会かない内科 院長
神崎 隆	大阪府立病院機構大阪国際がんセンター呼吸器外科 副部長
久保田智哉	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 准教授
佐藤 孝俊	東京女子医科大学医学部小児科 助教
豊岡 圭子	国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科 部長

外部委員

中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系健康情報学 教授
-------	-----------------------------

評価委員

錫村 明生	偕行会城西病院 院長
高守 正治	金沢西病院脳神経センター 名誉センター長

(50 音順)

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に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が決定され、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。

その後、日本神経学会では「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年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを出版本やホームページで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010年に改訂版として公表した「てんかん」、「認知症疾患」、「多発性硬化症」、「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成・公表されるようになりました。

重症筋無力症に関するガイドラインとしては、新規治療戦略を中心としたエビデンスの集積を背景に、日本神経治療学会、日本神経免疫学会および日本小児神経学会の協力を得て、日本神経学会の監修のもと、「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」が作成され公表されました。

今回のガイドラインは、2014年版の改訂版で、新たにランバート・イートン筋無力症候群が対象疾患として加わりました。日本神経学会監修のもと、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協力のもとガイドライン作成委員会を構成し、作業を進めて、「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」として公表するに至ったものです。

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会の委員長、作成委員、研究協力者、システムティックレビュー委員、外部委員、評価委員には、毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会が審査し、重大な利益相反が生じないようマネジメントを行うとともに、その申告状況については本誌で公表することにしました。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」2014年版に準拠して作成されました（これまでに2014年版準拠は多発性硬化症・視神経脊髄炎、パーキンソン病、てんかんの診療ガイドラインなどがあります）。2014年版では患者やメディカルスタッフもクリニカルクエスチョン作成に参加するGRADEシステムの導入を推奨しており、GRADEシステムは新しいガイドラインの一部にも導入されています。

診療ガイドラインは、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す。個々の患者さん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、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療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、患者さん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す。

重症筋無力症，ランバート・イートン筋無力症候群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．本ガイドラインを各関係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
はよりよいものになっていきます．本ガイドラインが，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．

2022 年 5 月

日本神経学会 代表理事 戸田 達史
日本神経学会 前ガイドライン統括委員長 亀井 聡
日本神経学会 ガイドライン統括委員長 青木 正志

序

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は神経筋を侵す自己免疫疾患のうち最多のものである。その治療法は長いこと胸腺摘除術と大量の経口ステロイドに頼ってきた。しかし、大量・長期の経口ステロイドがもたらす生活の質 (quality of life : QOL) の低下が次第に明らかとなり、この治療法の根本的な変革を迫られるようになった。2000年にタクロリムスが、2006年にシクロスポリンが、そして2011年に免疫グロブリン静注療法が保険適用となり、2014年に「重症筋無力症診療ガイドライン2014」が発行された。このガイドラインは大変画期的なもので、新世代のMG治療における不動の道標となった。たとえば、治療目標として「経口プレドニゾロン5mg/日以下で軽微症状 (minimal manifestations : MM) レベル (MM-5mg) 以上」を設定したこと、「早期速効性治療戦略」を提唱して大量の経口ステロイド投与を避ける方針を確定したこと、などがその功績としてあげられる。

その後、この早期速効性治療戦略がMG治療に有効であることが繰り返し示されると同時に、MG治療は分子標的治療薬の時代に突入してきた。2017年にMGでは初の分子標的治療薬エクリズマブが保険適用となり、現在さらに何剤もの薬剤の治療が実施中である。近い将来、MG治療の選択肢は想像もできないくらい多様になるであろう。今回のガイドラインでは、「重症筋無力症診療ガイドライン2014」を基盤として、分子標的治療薬の情報なども一部掲載して内容をアップデートした。長期にわたり患者QOLを良好に保つという治療の基本信念は微塵も変わっていない。

今回の診療ガイドラインでは、これまでガイドラインが存在しなかったランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) も取り上げた。まれな疾患であるため多くの医師は本疾患の臨床像について十分熟知していないと思われる。診療の参考になることを期待している。

診断基準については、MG、LEMSの両疾患について策定した。現時点では厚生労働省の診断基準との齟齬が存在しているが、今回掲載された診断基準は特に時間をかけ、委員会で何度も検討を重ねて誕生したものである。

全体の構成は、前半にMG、後半にLEMSを配置した。MGはさらに総論、成人期発症MGの治療、小児期発症MGの治療と分けた。

推奨度については、「Minds診療科ガイドライン作成の手引き2014」(監修：福井次矢，山口直人，医学書院，第2刷2015年3月15日)を参考に、以下のように取り決めた。

- ・推奨の強さを2段階 (1：強く推奨する，2：弱く推奨する) で示す (表1)。
- ・エビデンスの強さを4段階 (A：強い，B：中程度，C：弱い，D：とても弱い) で示す (表2)。

表1 推奨の強さ

1：強く推奨する (recommend)	行うことを推奨する / 行わないことを推奨する
2：弱く推奨する (suggest)	行うことを提案する / 行わないことを提案する

表 2 エビデンスの強さ

A (強い)	効果の推定値に強く確信がある
B (中程度)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱い)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

(例)

- 1) 強いエビデンスに基づき、治療 P を行うことを強く推奨する。→1A
- 2) エビデンスは弱いながら、治療 P を行うことを強く推奨する。→1C
- 3) エビデンスはほとんどないが、治療 P を行わないことを提案する。→2D
- 4) 中程度のエビデンスに基づき、治療 P を行わないことを強く推奨する。→1B

エビデンスの高いものはそのまま掲載し、エビデンスの高くないものは全委員のコンセンサスのもとで推奨度を決定して記載した。

文献の検索式・参考にした二次資料は、CQによっては複雑で紙面をとるため、書籍上には掲載せず、一括して Web 上に掲載する形式とした。

本ガイドライン作成委員会に参加したすべての委員は、日本神経学会利益相反委員会に利益相反申告書を提出した。日本神経学会では、内科系学会とともに策定した利益相反に関する共通指針ならびに細則に基づき利益相反を管理している。

全体を通じてわれわれが腐心したことは、実際の臨床現場において使いやすいガイドラインを目指したということである。本ガイドラインが MG や LEMS 患者を診療するうえで有用であること、また患者さんの QOL が向上することを願っている。

2022 年 5 月

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 委員長

村井 弘之

利益相反（COI）開示

「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン」作成委員・研究協力者・システムティックレビュー委員・外部委員・評価委員に次の基準でCOIの自己申告を求めた。

- ①顧問料：1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
- ②株保有・利益：1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有
- ③特許権使用料：1つの特許使用料が年間100万円以上
- ④講演料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ⑤原稿料：1つの企業・団体からの原稿料が年間合計50万円以上
- ⑥研究費：1つの臨床研究（治験、共同研究、受託研究など）に対して総額年間100万円以上
- ⑦奨学寄付金：1つの企業・団体から、所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間100万円
- ⑧寄付講座：実質的に使途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた年間100万円以上
- ⑨旅行・贈答品等：1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上

COI 申告状況（申告年度 2019 ～ 2021 年）（五十音順）

氏名	①顧問料	②株保有・利益	③特許権使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦奨学寄付金	⑧寄付講座	⑨旅行・贈答品等
石垣景子				サノフィ、日本新薬、バイオジェン・ジャパン					
檜沢公明				アルジェニクスジャパン、アレクシオンファーマ、ユーシービージャパン					
鈴木重明				アレクシオンファーマ		武田薬品工業			
中山健夫				大塚製薬、電通、日本イーライリリー、ファイザー、メディカルトラスト、ヤンセンファーマ		I & H、コニカミノルタ、中川調剤薬局	豊通オールライフ、ユヤマ		
長根百合子				アレクシオンファーマ					
村井弘之				アレクシオンファーマ					
矢部一郎				エーザイ、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品工業、ノバルティスファーマ		Alnylam Japan, リプロセル			
吉川弘明						京セラ			

法人表記は省略

下記の委員については申告事項なし。

- 作成委員：今井富裕、鵜沢顕之、奥村明之進、川口直樹、紺野晋吾、鈴木靖士、高橋正紀、中根俊成、野村芳子、南 尚哉、本村政勝
- 研究協力者：入岡 隆、岩佐和夫、寒川 真、白石裕一、山本大輔
- システムティックレビュー委員：金井哲也、神崎 隆、久保田智哉、佐藤孝俊、豊岡圭子
- 評価委員：錫村明生、高守正治

目 次

第 1 章 重症筋無力症 (MG) 総論

1. MG の病因	1
CQ 1-1 MG の病因は何か	2
CQ 1-2 胸腺腫の病態	5
CQ 1-3 過形成胸腺の病態	7
CQ 1-4 リンパ球やサイトカインの病態	9
2. MG の症状・合併症	13
CQ 2-1 MG はどのような症状を呈するか	14
CQ 2-2 筋無力症状以外に注意すべき症状や合併疾患は	16
3. 診断・評価・病型分類	19
CQ 3-1 MG の診断はどのように行うか	20
CQ 3-2 MG 症状と患者 QOL の評価法は	25
CQ 3-3 成人 MG はどのようなサブタイプに分類されるか	31
4. 疫学・予後	35
CQ 4-1 わが国にはどのくらいの MG 患者がいるか	36
CQ 4-2 MG 患者が置かれた現状は (症状, QOL レベル, 社会的不利益)	38
CQ 4-3 MG の長期予後や死因は	41

第 2 章 成人期発症 MG の治療

■成人期発症 MG の治療ガイド (CQ マップ, 治療アルゴリズム)	45
5. 成人期発症全身型 MG の治療指針	49
5-1 治療の基本的考え方	50
CQ 5-1-1 治療上の基本的な考え方は	50
CQ 5-1-2 早期速効性治療戦略とは何か	54
5-2 胸腺摘除術	57
CQ 5-2-1 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	57
CQ 5-2-2 胸腺摘除の周術期における注意点は	59
5-3 経口免疫療法	63
CQ 5-3-1 経口ステロイドをどのように使用するか	63
CQ 5-3-2 非ステロイド免疫抑制薬をどのように使用するか	66
5-4 メチルプレドニゾン静脈内投与	69
CQ 5-4 メチルプレドニゾン静脈内投与 (ステロイドパルス) をどのように行うか	69
5-5 免疫グロブリン静注療法	71
CQ 5-5 免疫グロブリン静注療法をどのように行うか	71

5-6 血漿浄化療法	74
CQ 5-6 血漿浄化療法をどのように行うか	74
5-7 分子標的治療薬	77
CQ 5-7-1 補体標的薬（エクリズマブなど）をどのように用いるか	77
CQ 5-7-2 CD20 標的薬（リツキシマブなど）をどのように用いるか	80
5-8 抗コリンエステラーゼ薬	84
CQ 5-8 抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか	84
5-9 その他の免疫抑制薬	86
CQ 5-9 その他の免疫抑制薬（アザチオプリン，シクロホスファミド，ミコフェノール酸モフェチル，メトトレキサートなど）をどのように用いるか	86
6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針	89
CQ 6-1 眼筋型 MG 治療の基本的な考え方は	90
CQ 6-2 眼筋型 MG に対する免疫療法をどのように行うか	92
CQ 6-3 眼筋型 MG に対する対症療法をどのように行うか	95
7. 病態ごとの治療とマネジメント	99
CQ 7-1 後期発症 MG (g-LOMG) の治療をどのように行うか	100
CQ 7-2 MuSK 抗体陽性 MG (MuSK-MG) の治療をどのように行うか	103
CQ 7-3 seronegative MG の治療をどのように行うか	107
CQ 7-4 現状での LRP4 抗体陽性所見をどう考えるか	109
CQ 7-5 クリーゼの回避と対処はどのように行うか（非侵襲的換気療法を含む）	111
CQ 7-6 免疫チェックポイント阻害薬による MG をどのように取り扱うか	114
CQ 7-7 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）	116
CQ 7-8 妊娠・出産における注意点は何か	118
CQ 7-9 どのように生活指導を行うか	123

第3章 小児期発症 MG の治療

8. 小児期発症 MG の基本情報と治療指針	125
CQ 8-1 小児期発症 MG の特徴は何か	126
CQ 8-2 小児期発症 MG において経口免疫療法をどのように行うか	130
CQ 8-3 小児期発症 MG において血漿浄化療法，免疫グロブリン静注療法をどのように行うか	134
CQ 8-4 小児期発症 MG において胸腺摘除術をどのように行うか	137
CQ 8-5 小児期発症 MG において抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか	140
9. 小児期発症 MG の病態ごとの治療指針	143
CQ 9-1 小児期発症眼筋型 MG をどのように治療するか	144
CQ 9-2 小児期発症潜在性全身型 MG をどのように治療するか	146
CQ 9-3 小児期発症全身型 MG をどのように治療するか	148
CQ 9-4 小児期発症 MG の視機能維持をどうするか	150
CQ 9-5 小児期から成人期への transition はどうするか	152

第4章 ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)

10. LEMS の基本情報	153
CQ 10-1 LEMS の病因はなにか	154
CQ 10-2 LEMS の診断はどのように行うか	159
CQ 10-3 LEMS の症状は (LEMS を見逃さないために)	163
CQ 10-4 PCD-LEMS とは何か	167
CQ 10-5 LEMS の疫学は	172
CQ 10-6 LEMS の予後は	173
11. LEMS の治療指針	177
CQ 11-1 LEMS 治療の基本的な考え方は	178
CQ 11-2 LEMS に 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) をどのように用いるか	183
CQ 11-3 LEMS に免疫治療をどのように行うか	187
索引	189

略語一覧

3,4-DAP	3,4-diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADL	activity of daily living	日常生活動作
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
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
CSR	complete stable remission	完全寛解
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換法
DS-MG	double seronegative myasthenia gravis	
EAMG	experimental autoimmune myasthenia gravis	実験的 MG
EFT	early fast-acting treatment	早期速効性治療
EOMG	early-onset myasthenia gravis	早期発症 MG
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FT	fast-acting treatment	速効性治療
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
I	Improved	改善
IAPP	immunoadsorption plasmapheresis	免疫吸着療法
IASLC	International Association for Study of Lung Cancer	
ICI	immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
irAE	immune-related adverse events	免疫関連有害事象
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group	
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
IVMP	intravenous methylprednisolone	メチルプレドニゾロン静注療法
Kv1.4	voltage-gated potassium channel 1.4	電位依存性カリウムチャンネル 1.4
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート・イートン筋無力症候群
LOMG	late-onset myasthenia gravis	後期発症 MG
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4	LDL 受容体関連蛋白質 4
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MCD	mean consecutive difference	
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-QOL15	15-item MG Quality of Life scale	
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	
MIR	main immunogenic region	主要免疫原性領域
MM	minimal manifestations	軽微症状
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
MuSKMG	muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis	MuSK 抗体陽性 MG
NIV	noninvasive ventilation	非侵襲的換気療法
OMG	ocular myasthenia gravis	眼筋型 MG
P/Q-VGCC 抗体	P/Q-type voltage-gated calcium channel antibody	P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体
PCD	paraneoplastic cerebellar degeneration	傍腫瘍性小脳変性症
PE	plasma exchange	血漿交換
PEF	postexercise facilitation	
PLEX	plasma exchange	血漿交換
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PNS	paraneoplastic neurological syndromes	傍腫瘍性神経症候群
PP	plasmapheresis	血漿浄化療法
PR	pharmacologic remission	薬理的寛解
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
SCLC	small cell lung carcinoma	小細胞肺癌
SFEMG	single fiber electromyogram	単線維筋電図
SNMG	seronegative myasthenia gravis	抗体陰性 MG

SPMG	seropositive myasthenia gravis	抗体陽性 MG
TAMG	thymoma-associated myasthenia gravis	胸腺腫関連 MG
Tc	Cytotoxic T	
Tfh	T follicular helper	濾胞性ヘルパー T
Th	helper T	ヘルパー T
THMG	myasthenia gravis with thymic hyperplasia	胸腺過形成を伴う MG
Treg	regulatory T	制御性 T
UICC	Union for International Cancer Control	
VGCCs	voltage-gated calcium channels	電位依存性カルシウムチャネル
U	unchanged	不変
W	worse	増悪

第1章 重症筋無力症（MG）総論

1. MG の病因

MG の病因は何か

回答

- 重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上にあるいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である。
- 2022 年現在、病因としてその病原性が認められている自己抗体は、アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体と筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体の 2 つである。

背景・目的

神経筋接合部は血液神経関門の保護がなく、自己抗体依存性神経疾患が生じやすい特徴を持つ。重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部疾患のなかで最も頻度が高い。わが国の MG 全体の約 80~85% が AChR 抗体陽性で、約 5% が MuSK 抗体陽性である^{1,2)}。残りの約 10~15% が、double seronegative MG と分類され、小児 MG や眼筋型のように検出感度以下の AChR 抗体が推定されるもの³⁾、LDL 受容体関連蛋白質 4 (LRP4) 抗体⁴⁾、あるいは、未知の自己抗体により発症するものが含まれている。2011 年にわが国から報告された LRP4 抗体は⁴⁾、AChR、MuSK に対する自己抗体に続く第 3 番目の病原性自己抗体の有力な候補である。翌年、ドイツ⁵⁾、米国⁶⁾、欧州⁷⁾からの報告で、LRP4 抗体の存在は確認された。ところが、2014 年に LRP4 抗体が筋萎縮性側索硬化症患者の 23.4% で陽性になると報告され⁸⁾、その疾患特異性に疑問が生じている^{9,10)}。さらに、LRP4 抗体測定に関する論文のシステマティックレビューでは、測定法によりその臨床像や陽性率が異なっている¹¹⁾。現時点では、本ガイドラインで、LRP4 抗体は病原性自己抗体であると結論するエビデンスレベルに到達していないと判断した。LRP4 のリガンドである agrin に対する自己抗体も病原性候補として研究されている¹²⁾。AChR 抗体陽性例では、titin、ryanodine receptor、Kv1.4 などの横紋筋標的抗原に対する自己抗体が報告されている。これらの抗体は、その病原性を示すエビデンスはなく、病態を修飾する抗体と考えられている¹³⁾。以下に、MG の診断に有用な自己抗体の最近の知見を紹介する。

解説・エビデンス

1) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体について

Lindstrom ら¹⁴⁾による放射免疫測定法の開発以来、AChR 抗体が AChR に作用する機序としては、①アセチルコリンと AChR との結合を阻害する抗体 (ブロック抗体)、②自己抗体と AChR の結合に伴う AChR の崩壊促進による寿命短縮、③補体介在性による運動終板破壊、の 3 つが提案された。現在では、IgG 抗体サブクラス 1 が主体である AChR 抗体は、③の機序によって運動終板のシナプス後膜が破壊され、AChR の数が減少することが主たる病態機序であ

と考えられている。分子レベルの研究からは、AChR $\alpha 1$ サブユニットの 67~76 領域を含む N 末端部が主要免疫原性領域 (main immunogenic region : MIR) であると推定されている^{15, 16)}。2017 年 12 月からわが国で保険適用となった補体抑制薬のエクリズマブは、補体蛋白質 C5 の切断を阻害し、膜侵襲複合体の形成を防ぐヒトモノクローナル抗体である¹⁷⁾。現在、難治性 MG 患者を中心に臨床応用されている¹⁸⁾。一方、MG 患者の体内のどこで最初に、AChR 抗原が非自己と認識され自己抗体が産生されるかという命題がある。最近では、免疫チェックポイント阻害薬による AChR 抗体陽性 MG の報告¹⁹⁾があり、その発症機序が注目されている。

2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体について

Hoch ら²⁰⁾による MuSK 抗体の発見以来、多くの臨床研究がなされ、MuSK 抗体陽性 MG の臨床的特徴は解明された^{21, 22)}。MuSK 抗体のサブクラスは IgG4 が主体で、補体介在性運動終板破壊がほとんどない神経筋接合部病理像が報告されている²³⁾。その後、一過性新生児 MG の報告²⁴⁾や実験的免疫動物モデルの研究^{25, 26)}により、MuSK 抗体の病原性はほぼ証明された。その病態機序は、MuSK 抗体 IgG4 (Fab アーム交換抗体) が agrin/LRP4/MuSK シグナルを障害することによって AChR 凝集が抑制されるためと推測されている。最近では、MuSK モノクローナル抗体を作製し、agrin/LRP4/MuSK シグナルの病態機序が解明されつつある^{27, 28)}。

3) LDL 受容体関連蛋白質 4 (LRP4) 抗体について

MuSK と複合体をなす LRP4 に対する自己抗体は、第 3 番目の病原性自己抗体の有力な候補である。2011 年に LRP4 の細胞外領域に対する自己抗体が一部の MG 患者血清中に存在することが本邦から報告された⁴⁾。その後、ELISA 法⁶⁾や CBA 法^{5, 7)}などの異なった抗体測定法の報告とシステマティックレビュー¹¹⁾、および実験的免疫動物モデルの研究がなされてきた^{29~31)}。それらの結果を総括すると、①筋萎縮性側索硬化症患者でも約 20% 陽性となる疾患特異性の問題、②アッセイ方法により陽性率や臨床像が異なる、③免疫動物モデルでは補体介在性が示されているが LRP4 抗体陽性 MG 患者の病理報告がないなどの問題がある。残念ながら、現時点では第 3 番目の病原性自己抗体と断定できないと当ガイドライン作成委員会では判断した。

文献

- 1) 島 智秋, 本村政勝. 【免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—】免疫性筋疾患—重症筋無力症 (MG)—重症筋無力症の自己抗体と病態. 日本臨床 2015; 73 (増刊 7 免疫性神経疾患): 465-471.
- 2) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve 2017; 55: 794-801.
- 3) Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. JAMA Neurol 2015; 72: 642-649.
- 4) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol 2011; 69: 418-422.
- 5) Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol 2012; 259: 427-435.
- 6) Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. Arch Neurol 2012; 69: 445-451.
- 7) Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. J Autoimmun 2014; 52: 139-145.
- 8) Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. Ann Clin Transl Neurol 2014; 1: 80-87.
- 9) Takahashi H, Noto YI, Makita N, et al. Myasthenic symptoms in anti-low-density lipoprotein receptor-

- related protein 4 antibody-seropositive amyotrophic lateral sclerosis: two case reports. *BMC Neurol* 2016; **16**: 229.
- 10) Ohnari K, Okada K, Higuchi O, et al. Late-onset myasthenia gravis accompanied by amyotrophic lateral sclerosis with antibodies against the acetylcholine receptor and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Intern Med* 2018; **57**: 3021-3024.
- 11) Bacchi S, Kramer P, Chalk C. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in double seronegative myasthenia gravis: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2018; **45**: 62-67.
- 12) Yan M, Xing GL, Xiong WC, Mei L. Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 126-135.
- 13) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 740583.
- 14) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; **26**: 1054-1059.
- 15) Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 935-940.
- 16) Luo J, Lindstrom J. Myasthenogenicity of the main immunogenic region and endogenous muscle nicotinic acetylcholine receptors. *Autoimmunity* 2012; **45**: 245-252.
- 17) Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1412**: 113-128.
- 18) Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al; REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res* 2019; **28**: 2247-2254.
- 19) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; **89**: 1127-1134.
- 20) 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. *Nature Med* 2001; **7**: 365-368.
- 21) Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 1272-1276.
- 22) Morren J, Li Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 344-358.
- 23) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005; **57**: 289-293.
- 24) Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. *Neurology* 2008; **70**: 1215-1216.
- 25) Konecny I, Stevens JA, De Rosa A, et al. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun* 2017; **77**: 104-115.
- 26) Verschuuren JJGM, Plomp JJ, Burden SJ, et al. Passive transfer models of myasthenia gravis with muscle-specific kinase antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 111-118.
- 27) Takata K, Stathopoulos P, Cao M, et al. Characterization of pathogenic monoclonal autoantibodies derived from muscle-specific kinase myasthenia gravis patients. *JCI Insight* 2019; **4**: pii: 127167.
- 28) Huijbers MG, Vergoossen DL, Fillié-Grijpma YE, et al. MuSK myasthenia gravis monoclonal antibodies: valency dictates pathogenicity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; **6**: e547.
- 29) Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest* 2013; **123**: 5190-5202.
- 30) Ulusoy C, Çavuş, Yılmaz V, Tüzün E. Immunization with recombinantly expressed LRP4 induces experimental autoimmune myasthenia gravis in C57BL/6 mice. *Immunol Invest* 2017; **46**: 490-499.
- 31) Mori S, Motohashi N, Takashima R, et al. Immunization of mice with LRP4 induces myasthenia similar to MuSK-associated myasthenia gravis. *Exp Neurol* 2017; **297**: 158-167.

Clinical Question 1-2

1. MG の病因

胸腺腫の病態

回答

- 胸腺腫は低悪性度の腫瘍であるが、しばしば周囲組織に浸潤しまれに転移することもある。
- 胸腺腫は World Health Organization (WHO) によって 5 つの病理亜型 (A, AB, B1, B2, B3) に分類され、病理組織像は生物学的特性と関連がある。
- 胸腺腫の病期分類には正岡による臨床病期分類と、Union for International Cancer Control (UICC) による TNM 表記を用いた病期分類がある。

解説・エビデンス

胸腺腫は増大速度が遅く低悪性度の腫瘍であるが、周囲臓器への浸潤が比較的高頻度に認められ、胸膜に播種転移することもある。

胸腺腫は胸腺上皮由来の腫瘍である。胸腺腫は病理学的には腫瘍上皮細胞と正常リンパ球が種々の比率で混在し、病理組織像は多彩である。腫瘍上皮細胞の異形成とリンパ球の混在比率により、胸腺腫は 5 つの病理亜型 (A, AB, B1, B2, B3) に分類され、胸腺腫の病理亜型と術後再発率、術後生存率との関係が示されている¹⁻³⁾。

1982 年に正岡らによって提案された臨床病期分類⁴⁾は、胸腺腫の病期分類として、現在、国際的に最も一般的に用いられている。しかしながら、International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) と International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) によって提案された TNM を用いた病期分類⁵⁾は、2017 年、Union for International Cancer Control (UICC) Version 8 によって採用され、今後、一般的な病期の記載になることが予想される。

日本胸部外科学会の学術委員会による全国調査によれば、2016 年の 1 年間の胸腺腫の手術は 1,986 例、胸腺癌の手術は 314 例であった⁶⁾。また、MG に対する胸腺摘除術は 478 例で、そのうちの 333 例 (70%) が胸腺腫合併症例であった⁶⁾。

胸腺腫には種々の自己免疫疾患の合併が知られている。MG の合併が最も多く、日本胸腺研究会による全国データベースでは、胸腺腫切除例の 23% に MG が合併する⁷⁾。特に Type B2 胸腺腫で最も高頻度で、40% に MG が合併する。また、胸腺癌の切除症例の 1% に MG が合併していた⁷⁾。胸腺腫の Type B3 と胸腺癌の混在症例が認められることもあり、MG 合併の胸腺癌には一部に胸腺腫が混在している可能性が推測される。

さらに、MG の症状のない胸腺腫の患者の 24.6% において、AChR 抗体が検出されている。術前に MG の症状がないにもかかわらず、胸腺腫切除後に MG が発症する症例 (postthymectomy myasthenia gravis) の報告もあり^{8,9)}、その多くで術前に血清中の AChR 抗体が検出されている。

胸腺腫内のリンパ球成分には多数の CD4⁺CD8⁺ T 細胞が含まれており、胸腺腫の腫瘍上皮細胞には正常胸腺と類似する T 細胞分化をつかさどる機能が内在すると考えられる。しかしなが

ら、腫瘍化した上皮細胞の HLA-DR の発現の低下と *Aire* 遺伝子の発現がないことによる T 細胞抗原受容体のレパトリーの選択機構の異常が予測され、自己抗原反応性の T 細胞の分化が惹起され自己免疫疾患が発症する可能性が推測されている^{10,11)}。

文献

- 1) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon Franc, 2004.
- 2) Okumura M, Shiono H, Minami M, et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 10-16.
- 3) Weis A-C, Yao X, Deng Y, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol* 2015; **10**: 367-372.
- 4) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; **48**: 2485-2492.
- 5) Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; **9**: S65-S72.
- 6) Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016. Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; **67**: 377-411.
- 7) Nakajima J, Okumura M, Yano M, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **49**: 1510-1515.
- 8) Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg* 2008; **86**: 941-945.
- 9) Yamada Y, Yoshida S, Iwata T, et al. Risk factors for developing postthymectomy myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 1013-1019.
- 10) Okumura M, Fujii Y, Shiono H, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 143-150.
- 11) Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 413-427.

Clinical Question 1-3

1. MG の病因

過形成胸腺の病態

回答

- 過形成胸腺は早期発症 MG で比較的良好に認められる胸腺異常である。一部の後期発症 MG でも認められる。
- MG の過形成胸腺には胚中心が存在し、AChR 蛋白質、AChR 特異的 T 細胞、AChR 抗体産生 B 細胞/形質細胞が集簇しており、AChR 抗体産生に関与していると考えられる。
- 過形成胸腺は MG の病態に強く関連しており、胸腺摘除は MG 治療のひとつになりうる。

背景・目的

MG では胸腺異常を合併することが多く、なかでも過形成胸腺は病原性自己抗体である AChR 抗体産生などの MG の病態に強く関与していると考えられている。以下に、MG 病態と過形成胸腺の関連について解説を加える。

解説・エビデンス

MG における過形成胸腺は早期発症 MG (EOMG) で比較的多く認められるが、後期発症 MG (LOMG) では頻度は下がると報告されている¹⁾。さらに LOMG での過形成の程度は EOMG と比較して軽度なことが多い。MG の過形成胸腺ではリンパ球の増殖・活性化、胚中心形成と炎症性機転を認める²⁾。胚中心は胸腺髄質に存在する筋様細胞の近傍に形成されやすく³⁾、過形成胸腺には AChR 抗体産生に必要である AChR 蛋白質、AChR 特異的 T 細胞、活性化した AChR 抗体産生 B 細胞/形質細胞が存在しており、AChR 抗体産生の場となっている^{2,4)}。

胸腺組織では筋様細胞と上皮細胞の一部に AChR 類似蛋白質が認められる。上皮細胞は不完全な AChR または AChR 類似の分子を発現している一方、筋様細胞には完全な AChR が発現しており、main immunogenic region (MIR) は筋様細胞のみに認められる^{2,5)}。そのため、MG における AChR 抗体産生には筋様細胞の AChR 蛋白質が主に関与していると考えられている。また、ウイルス感染などがトリガーとなり、過形成胸腺の輸入リンパ管に CCL21^{6,7)}、胸腺上皮細胞に CXCL13 が過剰に発現し、naïve B 細胞などが引きつけられることで感作が成立しやすい環境になっていると考えられている^{7,8)}。MG の胚中心では CD23 の発現亢進がみられ、B 細胞の分化促進、生存促進に関与している可能性がある⁹⁾。胸腺に樹状細胞などの抗原提示細胞や T 細胞、B 細胞の侵入が生じ^{6,10)}、さらに炎症機転などによる筋様細胞のダメージによって AChR 抗原が漏出することで^{11,12)}、過形成胸腺の形成や AChR 特異的自己反応性の活性化が生じ、これらの細胞が胸腺外に流出することで、MG が発症すると考えられている^{6,10,13)}。また、胸腺上皮もサイトカインの産生などを通して、MG 病態の増幅に関与している可能性がある^{2,14)}。実際に EOMG では他の MG の臨床型とサイトカインのプロファイルが異なることが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

過形成胸腺の EOMG の病態への関与は明らかで, AChR 抗体陽性の EOMG では発症早期の胸腺摘除術は有効な治療法と考えられる^{10, 18, 19)}。しかしながら, 胸腺摘除のみで AChR 抗体が陰性化したり, 完全寛解となる症例はまれで, 胸腺外にも自己抗体産生のシステムが存在していることが示唆され²⁰⁾, 根治的な治療法になる可能性は低いと考えられる。

文献

- 1) Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014; **5**: 84-91.
- 2) Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 401-412.
- 3) Roxanis I, Micklem K, McConville J, et al. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible roles in pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2002; **125**: 185-197.
- 4) Hill ME, Shiono H, Newsom-Davis J, Willcox N. The myasthenia gravis thymus: a rare source of human autoantibody-secreting plasma cells for testing potential therapeutics. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 50-56.
- 5) Kirchner T, Tzartos S, Hoppe F, et al. Pathogenesis of myasthenia gravis: acetylcholine receptor-related antigenic determinants in tumor-free thymuses and thymic epithelial tumors. *Am J Pathol* 1988; **130**: 268-280.
- 6) Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al. Dendritic cells in hyperplastic thymuses from patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003; **27**: 582-589.
- 7) Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, et al. CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia in myasthenia. *Ann Neurol* 2009; **66**: 521-531.
- 8) Cufi P, Dragin N, Weiss JM, et al. Implication of double-stranded RNA signaling in the etiology of autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2013; **73**: 281-293.
- 9) Murai H, Hara H, Hatae T, et al. Expression of CD23 in the germinal center of thymus from myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 1997; **76**: 61-69.
- 10) Utsugisawa K, Nagane Y, Tohgi H. Marked increase in CD44-highly positive cells in hyperplastic thymuses from patients with Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 507-513.
- 11) Bornemann A, Kirchner T. Thymic myoid cell turnover in myasthenia gravis patients and in normal controls. *Virchows Arch* 1998; **432**: 357-361.
- 12) Leite MI, Jones M, Ströbel P, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol* 2007; **171**: 893-905.
- 13) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Kondoh R. Antigen-specific T-cell activation in hyperplastic thymus in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007; **36**: 100-103.
- 14) Bernasconi P, Passerini L, Annoni A, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 in thymus of myasthenia gravis patients: correlation with pathological abnormalities. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 278-283.
- 15) Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, et al. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci Rep* 2016; **6**: 25886.
- 16) Xie Y, Li HF, Jiang B, et al. Elevated plasma interleukin-17A in a subgroup of Myasthenia Gravis patients. *Cytokine* 2016; **78**: 44-46.
- 17) Jeong HN, Lee JH, Suh BC, Choi YC. Serum interleukin-27 expression in patients with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2015; **288**: 120-122.
- 18) Ponseti JM, Caritg N, Gamez J, et al. A comparison of long-term post-thymectomy outcome of anti-AChR-positive, anti-AChR-negative and anti-MuSK-positive patients with non-thymomatous myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther* 2009; **9**: 1-8.
- 19) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 511-522.
- 20) Utsugisawa K, Nagane Y. Thymic abnormalities in patients with myasthenia gravis. *Brain Nerve* 2011; **63**: 685-694.

Clinical Question 1-4

1. MG の病因

リンパ球やサイトカインの病態

回答

- MG 病態においてヘルパー T (helper T : Th) 細胞は重要な働きをしていると考えられており、末梢血中の Th17 細胞数や濾胞性ヘルパー T (T follicular helper : Tfh) 細胞数が上昇、制御性 T (regulatory T : Treg) 細胞数が減少し、重症度や AChR 抗体価などの MG の病勢との相関が報告されている。
- Th17 細胞関連サイトカインである IL-17、Tfh 細胞関連サイトカインである IL-21、B 細胞関連サイトカインである BAFF や APRIL が上昇し、病態と関連していることが示唆されている。

背景・目的

AChR 抗体陽性 MG では AChR に感作されたヘルパー T 細胞依存性に B 細胞から自己抗体が産生されることが免疫病態の上流にあると考えられる。神経伝導障害は主に AChR 抗体による補体介在性の神経筋接合部の破壊によって生じると考えられているが¹⁾、病原性自己抗体産生や神経筋接合部での炎症に種々のリンパ球やサイトカインが関与し、MG 病態に炎症が重要であることが報告されている²⁾。MG におけるサイトカインやリンパ球に関する報告は多くあり、必ずしも一定の見解が出ているとはいえないが、Th17 細胞による慢性炎症、Tfh 細胞による自己抗体産生促進、Treg 細胞機能不全による免疫反応の活性化が病態を悪化させている可能性がある。以下に、MG の病態に重要と考えられるリンパ球やサイトカインについて解説を加える。

解説・エビデンス

1) Th17 細胞と関連サイトカイン

Th17 細胞は転写因子 ROR γ t を発現し、IL-17 を中心としたサイトカインを放出し、種々の細胞に作用することで、病変部位への好中球浸潤などを促進し炎症を増強させる作用を有する。多発性硬化症、関節リウマチなどの組織特異的な自己免疫性炎症性疾患と強く関連していることが報告されている。

MG においては、胸腺腫関連 MG の末梢血中の Th17 細胞数が上昇し、QMG や AChR 抗体価と正の相関を認めたという報告³⁾や血漿中の IL-17A が AChR 抗体陽性 MG (特に早期発症 MG、女性、非胸腺腫症例) で上昇し、QMG と軽度の相関があったという報告がなされている⁴⁾。また、血清 IL-17 が全身型 MG で上昇し、AChR 抗体価と相関していたという報告もある⁵⁾。

2) Tfh 細胞と関連サイトカイン

以前は B 細胞からの抗体産生に関与する T 細胞は Th2 細胞が主体と考えられていたが、近年

は Tfh 細胞が抗体産生に重要な役割を果たしていると考えられている。Tfh 細胞は表面にケモカイン受容体 CXCR5 や PD-1 を発現し、リンパ濾胞の胚中心に分布しており、IL-21, IL-4 などのサイトカインを産生し、B 細胞のクラススイッチを誘導する。全身性エリテマトーデス、Sjögren 症候群、視神経脊髄炎など抗体介在性の自己免疫疾患での重要性が報告されている。

MG においては $CD4^+CXCR5^+PD-1^+$ Tfh 細胞数が全身型 MG で増加し、形質細胞数、AChR 抗体価と強い相関があり、B 細胞からの抗体産生を促進する可能性が示唆されている⁶⁾。また、IL-21 の産生は主に活性化 Tfh1 細胞と Tfh17 細胞からなされていることが報告されている⁶⁾。さらに $CXCR5^+CD4^+$ Tfh 細胞数が MG で増加し、重症度と相関し、治療で低下することも示されている⁷⁾。また、Tfh 細胞関連サイトカインである血清 IL-21 が MG で上昇し QMG と相関していたという報告⁸⁾ や血清 IL-21 が抗 AChR IgG1 抗体価と相関し、ステロイド治療で低下するという報告もなされている⁹⁾。

3) Treg 細胞数と関連サイトカイン

Treg 細胞は Foxp3 を発現し、抑制性サイトカインである TGF- β や IL-10 などを出し、免疫応答の抑制的制御を担う T 細胞である。Treg 細胞の機能不全によって免疫のバランスが崩れると自己免疫疾患が発症する。

MG においては、Treg 細胞数が MG で正常対照より低く、かつ胸腺腫関連 MG、免疫治療を受けていない症例でより低いことから MG 病態と関連している可能性が示唆されている¹⁰⁾。また、 $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Treg 数は MG の活動期に低下し、免疫治療にて上昇し、QMG の変化率が Treg 細胞の変化率と相関することが示されている¹¹⁾。

また、Treg 細胞関連サイトカインである血清 IL-10 は血漿交換治療後に上昇し、上昇率が治療反応性と関連しているという報告や¹²⁾、B 細胞由来の IL-10 が低下しているという報告がなされている¹³⁾。

4) B 細胞と関連サイトカイン

MG に対するリツキシマブ治療の有効性が報告されており、B 細胞による抗体産生は MG 病態に強く関与していると考えられる。実際に MG において $CD19^+BAFF-R^+$ B 細胞の上昇が報告されている¹⁴⁾。

また、B 細胞関連サイトカインである BAFF や APRIL に関しては、血清 BAFF 濃度が MG で上昇し、AChR 抗体価と相関していたという報告や¹⁵⁾、MG (特に後期発症 MG) で APRIL 濃度が上昇していたという報告がある¹⁶⁾。

5) その他

Th22, Tc (Cytotoxic T) 22 細胞数が MG で上昇し、胸腺摘除後に低下し、MG 病態と関連を示唆する報告もある¹⁷⁾。IL-6 については上昇しているという報告が多いが^{18,19)}、検出できなかったという報告もある²⁰⁾。MG の動物モデルでは IL-6 阻害により、Th17 細胞や B 細胞が抑制されることで、MG の病態が抑制されることが示されている²¹⁾。MuSK MG のリンパ球やサイトカインに関する報告はまれであるが、末梢血単核球を刺激すると IFN- γ , IL-17A, IL-21 が上昇し、Th1 細胞や Th17 細胞の関与を示唆する報告がある²²⁾。

MG 病態におけるリンパ球、サイトカインに関する報告は多くあり、MG の病型によって免疫プロファイルが異なる可能性も示唆されている。MG の病変部位は神経筋接合部局所で小さ

いため、末梢血中のリンパ球・サイトカインが病勢などを反映しにくい可能性があり、MG 病態との関連については今後の研究の蓄積が重要と思われる。

文献

- 1) Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2843-2854.
- 2) Uzawa A, Kawaguchi N, Kanai T, et al. Serum high mobility group box 1 is upregulated in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 695-697.
- 3) Wang Z, Wang W, Chen Y, Wei D. T helper type 17 cells expand in patients with myasthenia-associated thymoma. *Scand J Immunol* 2012; **76**: 54-61.
- 4) Xie Y, Li HF, Jiang B, et al. Elevated plasma interleukin-17A in a subgroup of Myasthenia Gravis patients. *Cytokine* 2016; **78**: 44-46.
- 5) Roche JC, Capablo JL, Larrad L, et al. Increased serum interleukin-17 levels in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 278-280.
- 6) Zhang CJ, Gong Y, Zhu W, et al. Augmentation of circulating follicular helper T cells and their impact on autoreactive B cells in myasthenia gravis. *J Immunol* 2016; **197**: 2610-2617.
- 7) Saito R, Onodera H, Tago H, et al. Altered expression of chemokine receptor CXCR5 on T cells of myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2005; **170**: 172-178.
- 8) Zhang X, Liu S, Chang T, et al. Intrathymic Tfh/B cells interaction leads to ectopic GCs formation and Anti-AChR antibody production: central role in triggering MG occurrence. *Mol Neurobiol* 2016; **53**: 120-131.
- 9) Li Y, Rauniyar VK, Yin WF, et al. Serum IL-21 levels decrease with glucocorticoid treatment in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2014; **35**: 29-34.
- 10) Kohler S, Keil TOP, Hoffmann S, et al. CD4+ FoxP3+ T regulatory cell subsets in myasthenia gravis patients. *Clin Immunol* 2017; **179**: 40-46.
- 11) Xu WH, Zhang AM, Ren MS, et al. Changes of Treg-associated molecules on CD4+CD25 +Treg cells in myasthenia gravis and effects of immunosuppressants. *J Clin Immunol* 2012; **32**: 975-983.
- 12) Yeh JH, Wang SH, Chien PJ, et al. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2009; **16**: 1318-1322.
- 13) Yilmaz V, Oflazer P, Aysal F, et al. B cells produce less IL-10, IL-6 and TNF- α in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2015; **48**: 201-207.
- 14) Li X, Xiao BG, Xi JY, et al. Decrease of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells and elevation of CD19(+)BAFF-R(+) B cells and soluble ICAM-1 in myasthenia gravis. *Clin Immunol* 2008; **126**: 180-188.
- 15) Kang SY, Kang CH, Lee KH. B-cell-activating factor is elevated in serum of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 1030-1033.
- 16) Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, et al. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci Rep* 2016; **6**: 25886.
- 17) Robot-Jazi B, Hosseini M, Shaygannejad V, et al. High frequency of Tc22 and Th22 cells in myasthenia gravis patients and their significant reduction after thymectomy. *Neuroimmunomodulation* 2018; **25**: 80-88.
- 18) Zhang Y, Zhang Y, Li H, et al. Increased expression of P2X7 receptor in peripheral blood mononuclear cells correlates with clinical severity and serum levels of Th17-related cytokines in patients with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; **157**: 88-94.
- 19) Uzawa A, Kawaguchi N, Himuro K, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2014; **176**: 232-237.
- 20) Roche JC, Capablo JL, Larrad L, et al. Increased serum interleukin-17 levels in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 278-280.
- 21) Aricha R, Mizrachi K, Fuchs S, Souroujon MC. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2011; **36**: 135-141.
- 22) Yilmaz V, Oflazer P, Aysal F, et al. Differential cytokine changes in patients with myasthenia gravis with antibodies against AChR and MuSK. *PLoS One* 2015; **10**: e0123546.

第1章 重症筋無力症（MG）総論

2. MG の症状・合併症

MG はどのような症状を呈するか

回答

- MG の骨格筋は、筋収縮を続けると筋力が低下し、休息によって回復する。
- MG 患者は骨格筋症状の日内変動を訴える。
- 初発症状として、最も頻度が多いのは眼瞼下垂や複視などの眼症状であり、四肢筋力低下、球症状、顔面筋力低下、呼吸困難なども呈する。
- 一部には、球麻痺や呼吸困難で初発する症例やこれらが主症状の症例がある。
- 高齢発症 MG の症状は加齢変化や合併症に起因する症状との鑑別に注意を要する。
- 病原性自己抗体の種類によって筋力低下の程度や分布、筋萎縮の生じやすさに差異がある。

背景・目的

「本症の臨床症状の特徴は、運動の反復、持続に伴い骨格筋の筋力が低下し（易疲労性）、これが休息により改善すること、夕方に症状が悪化すること（日内変動）、日によって症状が変動すること（日差変動）である。初発症状としては眼瞼下垂や眼球運動障害による複視などの眼症状が多い」これは2003年に日本神経治療学会と日本神経免疫学会によって作成された「MG 治療ガイドライン 2003」に記載された MG の臨床的特徴である¹⁾。簡潔に MG の骨格筋症状の特徴をよく表しているが（「非骨格筋症状 (non-myasthenic symptoms)」に関しては CQ 2-2 を参照されたい）、2006 年に免疫性神経疾患に関する調査研究班と特定疾患の疫学に関する調査班の合同で行われた全国臨床疫学調査によって高齢発症の増加が証明され、新たに発症年齢による臨床症状の特徴が明らかになってきた²⁾。さらに、AChR 抗体以外の病原性自己抗体である MuSK 抗体³⁾ による臨床症状の特徴が明らかになり、発症年齢や病原性自己抗体などの違いによる臨床症状の特徴を把握しておくことが臨床上重要になっている。また、筋無力症状が温熱により増悪し寒冷により改善を示すことがあり、診断を補助しうる。

解説・エビデンス

MG の最も特徴的な症状は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下である。筋力は運動を繰り返すことによって低下し、休息によって回復する⁴⁾。眼症状が最も頻度の高い症状であり、本邦の統計では初発症状の 71.9% が眼瞼下垂、47.3% が複視である²⁾。診断時には眼瞼下垂が 81.9% に、複視が 59.1% にみられるが、診断時に眼筋型 MG であった症例の約 20% が経過中に全身型に移行する²⁾。

眼症状に次いで頻度の高い罹患筋は四肢の骨格筋で^{5~7)}、2006 年の統計では初発時の 23.1%、診断時の 44.1% に頸部四肢筋力低下を認めると報告されている²⁾。さらに、構音障害、嚥下障害、咀嚼障害などの球症状（初発時 14.9%、診断時 27.6%）、顔面筋力低下（初発時 5.3%、診断

時 13.9%) や呼吸困難 (初発時 2.3%, 診断時 4.9%) の順に罹患頻度が低下する²⁾。しかしながら、球症状や頸部筋力低下あるいは呼吸障害が他の MG 症状に先行する症例や、それらが唯一の MG 症状である症例が存在するため、眼症状や四肢筋力低下以外の限局性の筋疲労や筋力低下であっても MG を否定できない。

2006 年の MG 全国疫学調査結果から発症年齢による臨床症状の違いが明らかとなった²⁾。眼筋型 MG の割合は 0~4 歳発症の 80.7% が最も高く、5~9 歳発症で 61.5%, 10~49 歳で 26.2% と発症年齢が上がるとともに低下するが、50 歳以上になると再び 37.7% と増加する。65 歳以上の高齢者では、眼瞼皮膚が弛んで眼裂が狭小化するため眼瞼下垂が見逃されやすい。球症状を脳血管障害などの合併症に起因する症状であると誤認される、など MG 診断時に高齢者特有の注意点がある。

AChR 抗体以外の病原性自己抗体によって、それぞれ特徴的な臨床症状を呈することも示唆されている。MuSK 抗体陽性 MG は、顔面や頸部の筋力低下、球症状が MG 症状の中核をなし、クリーゼになりやすいと報告されている⁸⁾。抗 ryanodine receptor 抗体陽性 MG⁹⁾ には、眼症状のほかに球症状と頸部筋力低下の発症率が高いと報告されている¹⁰⁾。

筋無力症状は温熱により増悪あるいは寒冷により改善することがあり^{11~13)}、寒冷による眼瞼下垂の改善は診断を補助することがある¹³⁾。

文献

- 1) 日本神経治療学会, 日本神経免疫学会 (編). MG 治療ガイドライン, 2003
- 2) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 3) 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. *Nature Med* 2001; **7**: 365-368.
- 4) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1797-1810.
- 5) Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987; **505**: 472-499.
- 6) Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**: 1121-1127.
- 7) Beekman R, Kuks J, Oosterhuis H. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; **244**: 112-118.
- 8) Sanders DB, El-Salem, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; **60**: 1978-1980.
- 9) Mygland Å, Tysnes OB, Matre R, et al. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol* 1992; **32**: 589-591.
- 10) Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 617-620.
- 11) Mermier CM, Schneider SM, Gurney AB, et al. Preliminary results: Effect of whole-body cooling in patients with myasthenia gravis. *Med Sci Sports Exerc* 2006; **38**: 13-20.
- 12) Yamaoto D, Imai T, Tsuda E, et al. Effect of local cooling on excitation-contraction coupling in myasthenic muscle: Another mechanism of ice-pack test in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**: 2309-2317.
- 13) Marinos E, Buzzard K, Fraser CL, et al. Evaluating the temperature effects of ice and heat tests on ptosis due to Myasthenia Gravis. *Eye* 2018; **32**: 1387-1391.

筋無力症状以外に注意すべき症状や合併疾患は

回答

- MG には甲状腺疾患など自己免疫疾患を合併することがある。
- 胸腺腫関連 MG (TAMG) では赤芽球癆, 円形脱毛, 味覚障害, 低 γ グロブリン血症, 心筋炎, など多彩な非運動症状が認められる。

背景・目的

MG には甲状腺疾患など様々な自己免疫疾患が合併することが知られており, 特別な注意が必要である。特に胸腺腫関連 MG (TAMG) では, 長期間にわたる経過のなかで生命予後を左右する非運動症状が発症する可能性がある。

解説・エビデンス

自己免疫疾患の合併は MG 全体の 8~15% 程度に認められ, 合併疾患としては Basedow 病や橋本病などの甲状腺疾患, 関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病が高頻度である¹⁾。ただし, 合併する病態機序に関しては不明な点が多い。一般的には AChR 抗体陽性例のほうが, MuSK 抗体陽性例よりも自己免疫疾患の合併頻度が高いといわれている。本邦で行われた研究では, AChR 抗体陽性例に合併する自己免疫疾患で最も多い疾患は Basedow 病であったが, MuSK 抗体陽性例では合併例がなかった²⁾。眼球運動障害の治療が抵抗性の場合には甲状腺眼症の可能性を考慮する。また, 中年以降の女性の MG 患者では関節痛を自覚する場合をしばしば経験するが, 関節リウマチと診断される症例は限られている。

TAMG では胸腺腫由来の T 細胞機能異常が原因となる多彩な非運動症状が出現する^{3~5)}。赤芽球癆の貧血による息切れや易疲労感 は MG の症状に似ているため, 診断が遅れる可能性がある。円形脱毛は頭髮喪失という外見, 精神面のダメージは大きい。これらの疾患は胸腺腫由来の CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞が原因と考えられ, MG の病勢と一致しない場合がある。味覚障害も TAMG で認められ, 甘味が選択的に障害される⁶⁾。MG に対する免疫療法とともに改善することから, 免疫学的機序が推測されている。胸腺腫に伴う低 γ グロブリン血症は別名, Good 症候群として知られており後天性の免疫不全に含まれる⁷⁾。重篤な感染症を繰り返すため, 長期的に免疫療法が必要な MG の治療では注意すべき合併症である。また, graft-versus-host disease 様の難治性に皮疹を認める場合がある。

MG における心臓病変は古くから注目されてきたが, 心電図異常や心機能障害が MG 患者で実際に高頻度か否かは一定の見解は得られていない。しかし, TAMG の 1~2% 程度に重篤な心筋炎が合併する⁸⁾。横紋筋抗体 (特に Kv1.4 抗体) は MG の心筋炎に深く関与している可能性がある。TAMG 患者では致死的な不整脈が認められる場合があり, 突然死のリスクを減らすため

にも心臓病変に対する注意が必要である。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

MG と診断した場合には自己免疫疾患の合併の可能性を考え、甲状腺ホルモン、抗核抗体、リウマチ因子、各種自己抗体の測定を検討する。TAMG では症状が安定している場合でも、長期にわたり非運動症状の発症に注意を要する。

文献

- 1) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1797-1810.
- 2) Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 1272-1276.
- 3) Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007; **254**: 756-762.
- 4) Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 413-427.
- 5) Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 989-994.
- 6) Kabasawa C, Shimizu Y, Suzuki S, et al. Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 205-207.
- 7) Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010; **135**: 347-363.
- 8) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; **66**: 1334-1338.

第 1 章

重症筋無力症（MG）総論

3. 診断・評価・病型分類

MG の診断はどのように行うか

回答

- MG の診断基準 2022 を提示した。
- MG 症状があり、病原性自己抗体が証明されれば診断できる (definite)。
- MG 症状があり、神経筋接合部障害が証明され、他疾患が鑑別できれば診断できる (definite)。
- MG 症状があり、血漿浄化療法が有効で、他疾患が鑑別できれば MG を強く疑う (probable)。
- 血漿浄化療法が無効ならば、MG の診断を再考し、自己免疫性でない筋無力症候群を鑑別する。

背景・目的

現行の重症筋無力症診断基準 2013（診断基準 2013）が作成されてから数年以上が経過している。診断基準 2013 は、診断率を上げることを基本方針として作成され、病原性自己抗体を B 項目として検査項目から独立させ、反復刺激試験などの神経筋接合部障害を検出する検査を C 項目として記載した（表 1）。この改訂によって、病原性自己抗体が陽性であれば MG の診断は比較的容易になった。しかしながら、感度の高い単線維筋電図の普及が不十分である現状では、神経筋接合部障害が証明できないために MG と診断されず適切な治療を受けられない AChR 抗体、MuSK 抗体ともに陰性（いわゆる double seronegative：DS-MG）の症例が存在していると考えられた。また、DS-MG のなかに、単線維筋電図などで神経筋接合部障害が証明された先天性 MG などが紛れ込む可能性があった。これらの問題に対応して、診断基準 2022 では支持的診断所見として血漿浄化療法の有効性を盛り込んだ。

解説・エビデンス

診断基準 2022 では、本ガイドラインの基本方針である“false negative”を少なくする配慮から D の支持的診断所見として血漿浄化療法の有効性を加え、判定に probable を設けた。LRP4 抗体（CQ 7-4）は MG の病原性自己抗体として不明な点が残るため、診断基準 2022 では B の病原性自己抗体には加えなかった（表 2）。

C の神経筋接合部障害を判定する項目として、診断基準 2013 と同様に、眼瞼の易疲労性試験陽性、アイスパック試験陽性、エドロホニウム（テンシロン）試験陽性、反復刺激試験陽性、単線維筋電図でジッターの増大の 5 項目を採用した。

D の支持的診断所見として、血漿浄化療法による MG 症状の改善を加えた。病原性自己抗体や神経筋接合部障害を証明できなくても、臨床症状から MG が強く疑われ、他の疾患が十分鑑

表 1 重症筋無力症診断基準 2013

A. 症状
(1) 眼瞼下垂 (2) 眼球運動障害 (3) 顔面筋力低下 (4) 構音障害 (5) 嚥下障害 (6) 咀嚼障害 (7) 頸部筋力低下 (8) 四肢筋力低下 (9) 呼吸障害 <補足> 上記症状は易疲労性や日内変動を呈する
B. 病源性自己抗体
(1) 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (2) 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性
C. 神経筋接合部障害
(1) 眼瞼の易疲労性試験陽性 (2) アイスパック試験陽性 (3) 塩酸エドロホニウム (テンシロン) 試験陽性 (4) 反復刺激試験陽性 (5) 単線維筋電図でジッターの増大
D. 判定
以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。 (1) A の 1 つ以上、B のいずれかが認められる。 (2) A の 1 つ以上、C のいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。

(注) C の各手技については本文を参照

表 2 重症筋無力症診断基準 2022

A. 症状
(1) 眼瞼下垂 (2) 眼球運動障害 (3) 顔面筋力低下 (4) 構音障害 (5) 嚥下障害 (6) 咀嚼障害 (7) 頸部筋力低下 (8) 四肢筋力低下 (9) 呼吸障害 <補足> 上記症状は易疲労性や日内変動を呈する
B. 病源性自己抗体
(1) 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (2) 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性
C. 神経筋接合部障害
(1) 眼瞼の易疲労性試験陽性 (2) アイスパック試験陽性 (3) エドロホニウム (テンシロン) 試験陽性 (4) 反復刺激試験陽性 (5) 単線維筋電図でジッターの増大
D. 支持的診断所見
血漿浄化療法によって改善を示した病歴がある。
E. 判定
Definite : 以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。 (1) A の 1 つ以上、B のいずれかが認められる。 (2) A の 1 つ以上、C のいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。 Probable : A の 1 つ以上、D を認め、血漿浄化療法が有効な他の疾患を除外できる。

(注) C の各手技については本文を参照

別できる場合には血漿浄化療法の治療反応性をみることによって probable と判定できる。もし血漿浄化療法が無効であった場合は自己免疫性ではない筋無力症候群の可能性を再考する。

診断基準Cの各手技については以下に説明を加える。

①眼瞼の易疲労性試験

眼瞼の易疲労性試験では、患者に上方視を最大約1分程度まで続けさせる。これにより眼瞼下垂が出現または増悪すれば陽性である¹⁾。

②アイスパック試験

アイスパック試験では、冷凍したアイスパック(冷蔵では効果が不十分であるため冷凍で用いる)を眼球に押し当てる。これまで3~5分間の冷却が報告されていたが、最近は2分間の冷却直後に判定することが多い²⁾。眼瞼下垂が改善すれば陽性であり、MG以外の疾患では陽性になりにくい³⁾。施行前後で眼裂を定規で測り、写真を撮ると判定しやすくなる。安静や加温の効果と比較すると、感度が上がる⁴⁾。図1AにMG患者におけるアイスパック試験の結果を示す。

③エドロホニウム(テンシロン)試験

エドロホニウム(テンシロン)試験を施行する際には、点滴ルートを確認したうえで、アンチレクス10mgを原液で、または生理食塩水に希釈して静脈内投与する。徐脈性不整脈出現などの危険性があるので、一度に全量を投与せずに2.5mgずつ分けて投与し、その都度MG症状が改善しているかを確認する。明らかな改善がみられた時点で試験を終了する。終了後は、患者の循環動態が落ち着いていることを確認してから点滴ルートを抜去する。偽陽性を除外する必要がある場合には、プラセボ(生理食塩水)投与を行う。図1BにMG患者におけるエドロホニウム試験の結果を示す。

④反復刺激試験

反復刺激試験は通常、鼻筋、僧帽筋、手内在筋などにおいて行う。被検筋に肘筋を加えると、感度が上がるという報告がある⁵⁾。反復刺激法における減衰率は、第1刺激における複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP)の振幅に対する、後続するCMAPのうちの最小振幅の比率(%)で表現する。通常、刺激頻度3Hzで10回の電気刺激を行い、減衰率が10%以上になった場合を異常とする。ただし、顔面筋を被検筋とした場合、減衰率を7~8%に

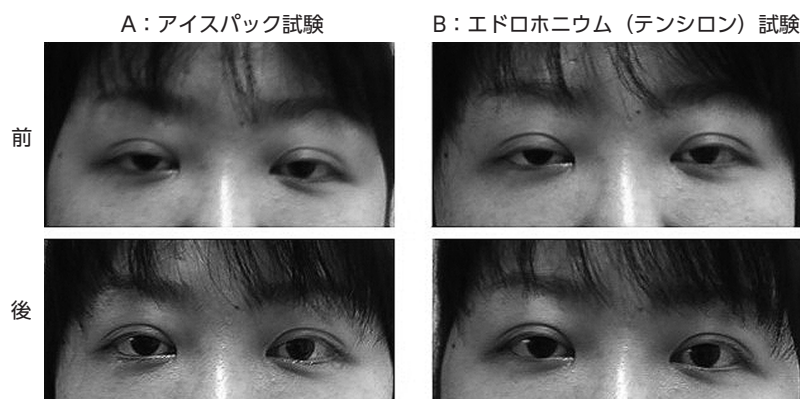


図1 MG患者におけるアイスパック試験とエドロホニウム(テンシロン)試験の結果

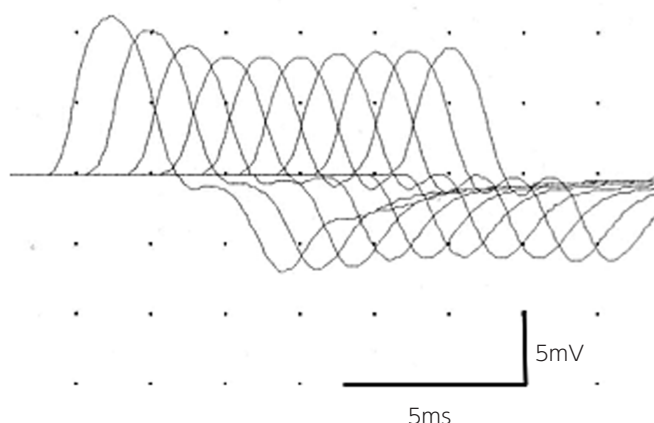


図2 MG患者の正中神経刺激，短母指外転筋記録による反復刺激試験の結果

すると特異度を下げることなく，感度を上げることができるという報告がある⁶⁾。3Hzの刺激では4あるいは5発目でアセチルコリンの放出量が最低になるため，1発目に対する4あるいは5発目の比率を減衰率と定義する。図2にMG患者の正中神経刺激，短母指外転筋記録による反復刺激試験の結果を示す。1発目に比べて2発目以降は減衰し，5発目が最小振幅（減衰率25%）で，そこからやや振幅増加に転じている。

⑤単線維筋電図（single fiber electromyogram：SFEMG）

SFEMGは通常，前頭筋，眼輪筋，総指伸筋において行う。図3にMG患者における眼輪筋の随意収縮SFEMGの結果を示す。同芯針電極によって同一運動単位に属するAとBの2個の筋活動電位が記録されている。神経末端の長いBがAよりも遅い潜時で記録されているが，AとBの潜時差が大きく変動し，時にブロック（図3の*）を生じている。潜時差変動の指標であるジッター値（mean consecutive difference：MCD）は $263\mu\text{s}$ と極めて大きい。神経筋接合部障害を調べる検査のなかで最も高感度であるが，陽性だった場合に他疾患との鑑別を要することがある。ただし，陰性的中率が非常に高く，複数の筋でSFEMGを記録し，正常所見であればMGは極めて否定的である⁷⁾。図2は連続26回の重ね書きで，AとBの潜時差が大きく変動していることがわかる。正常値については下記文献⁸⁾を参照のこと。

文献

- 1) Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. J Clin Neuromuscul Dis 2011; 13: 46-52.
- 2) Park JY, Yang HK, Hwang. Diagnostic value of repeated ice tests in the evaluation of ptosis in myasthenia gravis. PLoS One 2017; 12: e0177078.
- 3) Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, et al. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. Muscle Nerve 2013; 48: 902-904.
- 4) Marinos E, Buzzard K, Fraser CL, et al. Evaluating the temperature effects of ice and heat tests on ptosis due to Myasthenia Gravis. Eye 2018; 32: 1387-1391.
- 5) Bou Ali H, Salort-Campana E, Grapperon AM, et al. New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2017; 55: 532-538.
- 6) Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, et al. Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2017; 55: 166-170.

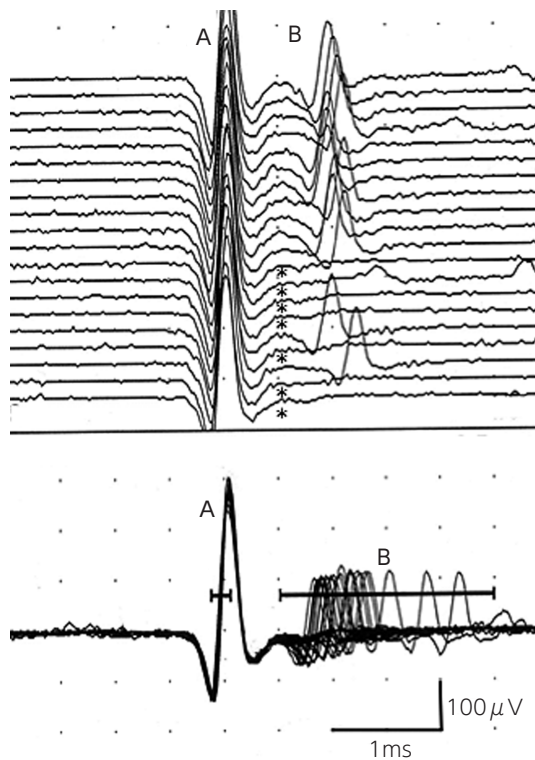


図 3 MG 患者における眼輪筋の随意収縮 SFEMG の結果

- 7) Padua L, Caliandro P, Di Iasi G, et al. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. Clin Neurophysiol 2014; **125**: 1270-1273.
- 8) Kokubun N, Sonoo M, Imai T, et al. Reference values for voluntary and stimulated single-fibre EMG using concentric needle electrodes: a multicentre prospective study. Clin Neurophysiol 2012; **123**: 613-620.

Clinical Question 3-2

3. 診断・評価・病型分類

MG 症状と患者 QOL の評価法は

回答

- MG 症状の重症度クラス分類には MGFA 分類を用いる。
- MG の定量的な重症度評価には MG-ADL スケール, QMG スコア, MG composite を用いる。
- 治療介入後の改善レベル評価には MGFA Postintervention Status を用いる。
- MG 患者の QOL 評価には MG-QOL15r を用いる。

背景・目的

古くは、MG の重症度分類として 1971 年に発表された Osserman の分類がよく用いられていたが、2000 年、MGFA (MG Foundation of America) が MG の臨床研究を世界的に標準化するために様々な分類やスケールを提唱した¹⁾。以後、MG 症状の重症度クラス分類には MGFA Clinical Classification (MGFA 分類)¹⁾ が用いられている。定量的な重症度スコアとしては、1999 年に MG-ADL スケール (患者の主観から評価する) が発表され²⁾、2000 年に MGFA が客観的評価法を用いた QMG (Quantitative MG) スコアを推奨した¹⁾。その後、これらを包含した MG composite という評価基準が登場し、有用性が示されている^{3,4)}。また、重症度スコアに加え、MG に特異的な QOL スケールである MG-QOL15 (15-item MG Quality of Life scale) が発表されている⁵⁾。MG 症状の評価は難しいため、MG の臨床・研究において定量的評価尺度は極めて重要であり、すべての研究はこれら国際的に確立した客観評価に基づいて行われるべきである。

解説・エビデンス

MG 症状の重症度クラス分類には MGFA 分類を用いる (表 1)。これは、現在にいたるまでの最重症時の状態により MG 患者を分類する分類法であり、治療の評価として用いるべきものではない。たとえば、過去にクリーゼを起こして挿管されたことがある患者は、現在無症状であっても MGFA 分類は V となる。

重症度スコアとして比較的簡単に記載できるものが MG-ADL スケールである (表 2)。これは主に患者の申告をもとに記載するものであり、最近の生活上の症状レベルをおおまかに把握することができる。欠点としては、患者の申告を重視するため QOL スケールに近い性質があることや、点数の重みづけが不十分である (四肢筋力低下が著しい場合と眼筋症状が常にある場合が同程度の点にしかないなど) ことがあげられる。実際に、後述の QMG スコアとの相関はそれほど強くなく ($r=0.55$)⁶⁾、相対的には MG-QOL15 との相関がよい ($r=0.76$)⁷⁾。

QMG スコアは同じく重症度を評価する指標であるが、客観的評価法が用いられる (表 3)。決して簡便な検査とはいえないが、外眼筋や一見正常な筋力を持つ筋でも易疲労性を捉えること

表1 MGFA 分類

Class I	眼筋筋力低下. 閉眼の筋力低下があってもよい 他のすべての筋力は正常
Class II	眼筋以外の軽度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく, その程度は問わない
	II a 主に四肢筋, 体幹筋, もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
Class II	II b 主に口咽頭筋, 呼吸筋, もしくはその両者をおかす それよりも軽い同程度の四肢筋, 体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class III	眼筋以外の中等度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく, その程度は問わない
	III a 主に四肢筋, 体幹筋, もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
Class III	III b 主に口咽頭筋, 呼吸筋, もしくはその両者をおかす それよりも軽い同程度の四肢筋, 体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下. 眼症状の程度は問わない
	IV a 主に四肢筋, 体幹筋, もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
Class IV	IV b 主に口咽頭筋, 呼吸筋, もしくはその両者をおかす それよりも軽い同程度の四肢筋, 体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class V	気管内挿管された状態. 人工呼吸器の有無は問わない 通常の術後管理における挿管は除く 挿管がなく経管栄養のみの場合はIV b とする

(Jaretzki A 3rd, et al. Neurology 2000; 55: 16-23.¹⁾ より作成)

表2 MG-ADL スケール

	0点	1点	2点	3点
会話 (点)	正常	間欠的に不明瞭 もしくは鼻声	常に不明瞭 もしくは鼻声, しかし聞 いて理解可能	聞いて理解するのが困難
咀嚼 (点)	正常	固形物で疲労	柔らかい食物で疲労	経管栄養
嚥下 (点)	正常	まれにむせる	頻回にむせるため, 食事 の変更が必要	経管栄養
呼吸 (点)	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸を要する
歯磨き・櫛使用の障害 (点)	なし	努力を要するが休息を要 しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち上がり 障害 (点)	なし	軽度, 時々腕を使う	中等度, 常に腕を使う	高度, 介助を要する
複視 (点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でな い	常にある
眼瞼下垂 (点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でな い	常にある
合計 (0 ~ 24 点)				

(Wolfe GI, et al. Neurology 1999; 52: 1487-1489.²⁾ より作成)

が可能であるなど, 易疲労筋の検出感度は高い. 注意すべき点は, 健常者でも0点にならない場合が少なくないことや患者の自覚的変化が点数変化に反映されない場合があることである. また, 診察時点での評価となるため, 日によって変動する症状が反映されない場合もありうる.

2008年に登場したMG compositeは, これらMG-ADLスケールとQMGスコアの長所と短所

表3 QMG スコア

方法			正常	軽度	中等度	重度
Grade			0	1	2	3
右方視, 左方視時の複視出現までの時間 (秒)			61	11～60	1～10	常時
上方視時の眼陰下垂出現までの時間 (秒)			61	11～60	1～10	常時
顔面筋力			正常に閉眼できる	完全に閉じることが できるが, 少し弱い	完全に閉じることが できるが, 抵抗を加 えると容易に眼球結 膜が露出する	完全に閉じること ができない
100cc の水の飲み込み			正常	軽度の誤嚥, 咳払い	強い誤嚥, むせ, 鼻 への逆流	飲めない
1～50 まで数え, 構音障害が出現するまで			50 まで言える	30～49	10～29	1～9
座位で上肢 90° 挙上可能な時間 (秒)	右		240	90～239	10～89	0～9
	左		240	90～239	10～89	0～9
% FVC (努力肺活量 / 予測肺活量× 100)			≥ 80	65～79	50～64	< 50
握力 (kg)	利き手	男性	≥ 45	15～44	5～14	0～4
		女性	≥ 30	10～29	5～9	0～4
	反対側の手	男性	≥ 35	15～34	5～14	0～4
		女性	≥ 25	10～24	5～9	0～4
臥位で頭部 45° 挙上可能な時間 (秒)			120	30～119	1～29	0
臥位で下肢 45° 挙上可能な時間 (秒)	右		100	31～99	1～30	0
	左		100	31～99	1～30	0
合計 (0～39 点)						

(Jaretzki A 3rd, et al. Neurology 2000; 55: 16-23.¹⁾ より作成)

を踏まえたうえで考案されたものである (表 4)。医師の主観的判断がある程度許されるため煩雑でないにもかかわらず QMG ($r=0.84$)⁸⁾, MG-QOL15 ($r=0.68$)⁴⁾ 両者と相関のバランスがよいのが特徴である。

MG の治療効果を評価するには MGFA Postintervention Status を用いる (表 5)¹⁾。CSR (complete stable remission; 完全寛解), PR (pharmacologic remission; 薬理学的寛解), MM (minimal manifestations; 軽微症状), I (improved; 改善), U (unchanged; 不変), W (worse; 増悪), E (exacerbation; 再燃), D (died of MG; MG 関連死) に分類される。このうち, PR は免疫治療薬の投与により寛解を保っている状態であるが, 注意すべきはコリンエステラーゼ阻害薬を内服している患者は, 仮に無症状であっても PR でなく MM に分類される点である。最近では, 臨床研究や治験の評価項目として, 日常生活に支障のない満足な改善レベルを示す MM or better status というカテゴリー用語 (MM, PR, CSR をまとめた概念) が QOL 解析の結果から用いられるようになってきている^{9~11)}。

MG 治療の効果判定において, 患者の主観的満足度を反映する QOL の評価も重要である。MG 症状は分布が様々で, 時間帯によって変動し, 患者の活動負荷, 生活様式によっても異なる。生活上の困難性は患者自身にしか把握できない部分があり, 外来診療のみでの評価は難しい¹²⁾。2008 年, 米国 Muscle study group から MG 特異的 QOL スケールである MG-QOL15 が

表4 The Myasthenia Gravis Composite Scale

上方視時の眼瞼下垂出現までの時間 (医師の観察)	>45 秒	0	11～45 秒	1	1～10 秒	2	常時	3
側方視時の複視出現までの時間 (医師の観察)	>45 秒	0	11～45 秒	1	1～10 秒	3	常時	4
閉眼の筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下 (閉眼維持可能)	0	中等度低下 (閉眼維持困難)	1	重度低下 (閉眼不能)	2
会話, 発音 (患者の申告)	正常	0	時に不明瞭または鼻声	2	常に不明瞭または鼻声だが理解可能	4	不明瞭で理解が困難	6
咬む動作 (患者の申告)	正常	0	固い食物で疲労	2	柔らかい食物でも疲労	4	栄養チューブ使用	6
飲み込み動作 (患者の申告)	正常	0	まれにむせる	2	頻回のむせのため食事に工夫を要す	5	栄養チューブ使用	6
MG による呼吸状態	正常	0	活動時息切れ	2	安静時息切れ	4	呼吸補助装置使用	9
頸の前屈 / 背屈筋力 (弱い方を選択, 医師の観察)	正常	0	軽度低下	1	中等度低下 (おおよそ半減)	3	重度低下	4
上肢の挙上筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下	2	中等度低下 (おおよそ半減)	4	重度低下	5
下肢の挙上筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下	2	中等度低下 (おおよそ半減)	4	重度低下	5
合計 (0～50 点)								

(Burns TM, et al. Neurology. 2010; 74: 1434-1440. ⁴⁾ より作成)

表5 MGFA Postintervention Status

完全寛解 Complete Stable Remission (CSR)	1 年以上 MG の症状がなく、この間 MG に対するいずれの治療も受けていない。神経筋疾患に熟練した医師が注意深く診察してもすべての筋で筋力低下が認められない。ただし眼輪筋のみの筋力低下は問わない。
薬理学的寛解 Pharmacologic Remission (PR)	抗コリンエステラーゼ薬以外の治療によって、上記 CSR と同じ状態になっているもの。抗コリンエステラーゼ薬を内服している場合はこのカテゴリーには含めず MM に分類する。
軽微症状 Minimal Manifestations (MM)	軽微な筋力低下は存在するが、日常生活には支障がない状態。
改善 Improved (I)	臨床症状の改善、または MG に対する治療薬の減量がみられる。QMG スコアが 3 点以上改善したもの。
不変 Unchanged (U)	臨床症状の改善、または MG に対する治療薬の減量がみられない。QMG スコアの変化が 3 点以下のもの。
増悪 Worse (W)	臨床症状の増悪、または MG に対する治療薬の増量がみられる。QMG スコアが 3 点以上増悪したもの。
再燃 Exacerbation (E)	CSR, PR, MM の基準を満たした者がこれらの基準を超えて増悪したもの。
MG 関連死 Died of MG (D of MG)	MG や MG の合併症による死亡、胸腺摘除後 30 日以内の死亡。

(Jaretzki A 3rd, et al. Neurology 2000; 55: 16-23. ¹⁾ より作成)

発表された ^{5,13)} MG-QOL15 は 15 個の質問項目からなる簡便な評価スケールである。患者自身が評価し、記入は 2～5 分程度で済む。治療による MG-QOL15 の変化と重症度スケールの変化に良好な相関が示されている ¹⁴⁾。2010 年、わが国でも多施設共同研究によって MG-QOL15 日本語版 (MG-QOL15-J) が作成され、その信頼性、妥当性が検証された ⁸⁾。2016 年には、日米英

表 6 重症筋無力症 生活クオリティー質問表 “MG-QOL15r-J”

MG 症状について以下の文がどれ位あなたに当てはまるか、最近数週間の状況についてお答えください。

	まったくそう は思わない	少しそう思う	強くそう思う
(以下すべての MG に関連して)	0	1	2
1. MG の病状に不満である			
2. MG のため物を見る際に支障が生じる（二重に見える、まぶたが下がる、など）			
3. MG のため食べる際に支障が生じる			
4. MG のため社会活動に制限が生じている			
5. MG のため趣味や娯楽を以前ほど楽しめない			
6. MG のため家族の要求に十分に答えられない			
7. MG のため行動に工夫が必要			
8. MG のため仕事や役割（家庭を含む）に制限が生じ悩まされている			
9. MG のため話す際に支障が生じる			
10. MG のため外出、用足しをひとりですることが難しい（車の運転、買い物など）			
11. MG のため気持ちが落ち込む			
12. MG のため歩行に支障が生じる			
13. MG のため周囲と同じ早さで行動できない（公共の場所などで）			
14. MG でつらくて精神的に押し潰されそうになる			
15. MG のため身支度に支障が生じる			
合計ポイント			

(重症筋無力症 生活クオリティー質問表 “MG-QOL15r-J” Burns et al. Muscle and Nerve 2016 (日本語版 Japan MG registry study group)
(Burns TM, et al. Muscle Nerve 2016; 54: 1015-1022. ¹⁵⁾ より作成)

共同で質問項目や評価尺度を改訂した MG-QOL15r が発表されている (表 6)¹⁵⁾。現在、MG-QOL15 は英語、日本語以外にも 11 ヶ国以上の言語に翻訳、検証され、日常臨床だけでなく国際臨床研究、新薬開発でも広く使用されている。

文献

- 1) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Neurology 2000; 55: 16-23.
- 2) Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology 1999; 52: 1487-1489.
- 3) Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. Muscle Nerve 2008; 38: 1553-1562.
- 4) Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology 2010; 74: 1434-1440.
- 5) Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38: 957-963.
- 6) Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, et al. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38: 947-956.
- 7) Muppidi S. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci 2012; 1274: 114-119.

- 8) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 9) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 10) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 11) Hahir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
- 12) Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **42**: 5-13.
- 13) Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, et al. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 14-18.
- 14) Barnett C, Wilson G, Barth D, et al. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 94-97.
- 15) Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 1015-1022.

Clinical Question 3-3

3. 診断・評価・病型分類

成人 MG はどのようなサブタイプに分類されるか

回答

成人 MG は以下の①～⑥のサブタイプに分類できる。

眼筋型 (ocular : O) MG (病原性自己抗体の有無, 胸腺組織型は問わない) ……①

全身型 (generalized : g) MG

—AChR 抗体陽性の非胸腺腫全身型—

早期発症 MG (g-EOMG) (発症年齢 < 50 歳) ……②

後期発症 MG (g-LOMG) (発症年齢 ≥ 50 歳) ……③

—AChR 抗体陽性の胸腺腫全身型—

胸腺腫関連 MG (g-TAMG) ……④

—AChR 抗体以外の病原性自己抗体陽性の全身型—

MuSK 抗体陽性 MG (g-MuSKMG) ……⑤

—病原性自己抗体非検出の全身型—

抗体陰性 MG (g-SNMG) ……⑥

背景・解説

成人 MG において、人生後期 (中～高年) の後期発症 MG (late-onset MG : LOMG) が増加し、その頻度が早期発症 MG (early-onset MG : EOMG) よりも高くなっていることや、発症年齢のヒストグラムが early- / late-onset の 2 峰性を示すことが³、1990 年代以降、主に欧州から報告され始めた^{1~4)}。その後、わが国を含め、先進国を中心に同様の結果が報告されている^{5,6)}。胸腺腫関連性 MG (thymoma-associated MG : TAMG) は病態、臨床所見、合併自己抗体、要する治療などに特徴があり、また、発症年齢が 50 歳前後をピークとする正規分布を示すため early- / late-onset には区別できない^{7,8)}。最近まで、成人 MG は発症年齢と胸腺腫の有無のみから、EOMG, LOMG, TAMG の 3 者に分類 (旧 ELT 分類) され、EOMG と LOMG は発症年齢 50 歳を境に区別されることが多かった⁹⁾。最近、病原性自己抗体検出の有無と眼筋型/全身型の区別を包含したサブタイプ分類が報告され^{7,8,10,11)}、EOMG と LOMG の核心がより明解に示されている。

多数例のデータに基づいたクラスター解析による報告^{7,8)} では、成人 MG は 6 つのサブタイプに分類されるという結果が繰り返し示されている^{7,8)}。以下に説明する。

①眼筋型 (Ocular : O) MG

発症年齢は高齢に偏り、旧 ELT 分類では主に旧 LOMG の構成成分となっていたが、症状分布 (患者に与える影響)、病態 (眼筋の特殊性) さらには治療が全身型と異なり、これを独立したサブタイプとする^{7,8)}。

②胸腺過形成を伴う全身型 MG

ほぼ全例がアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性で、すべてのサブタイプのなかで、唯一、発症年齢が若年に偏り、旧 EOMG の核心成分である^{7,8)}。胸腺摘除非施行例で胸腺病理所見なしに判断する場合、早期発症、AChR 抗体陽性の非胸腺腫例 (画像判断) にほぼ相当する。これを generalized (g)-EOMG とする。

③胸腺異常が示唆されない AChR 抗体陽性の全身型 MG

発症年齢は高齢に偏り、旧 LOMG の核心成分である^{7,8)}。これを g-LOMG とする。

④全身型 TAMG

全例 AChR 抗体陽性で、前述のとおり特徴的なサブタイプである。g-TAMG とする。

⑤⑥AChR 抗体陰性全身型 MG

発症年齢は 40 歳前後をピークとする正規分布であり、EOMG にも LOMG にも含まれない^{7,8)}。この範疇には AChR 抗体以外の病原性自己抗体 (MuSK 抗体など) 陽性例が含まれるが、その頻度が少ないため、統計学的手法ではサブタイプとして検出されない^{7,8)}。しかし、病原性自己抗体により病態、臨床所見の特徴があり、当然、区別するのが妥当である^{9~11)}。⑤MuSK 抗体陽性 MG (g-MuSKMG) と⑥抗体陰性 (g-seronegative MG : g-SNMG) は区別する。

②③の AChR 抗体陽性の非胸腺腫全身型では発症年齢が明らかに g-EOMG/LOMG の 2 峰性を示すため、年齢で両者を区別できる^{7,8)}。数学的な解析では、g-EOMG が減少し g-LOMG が増加する境界の発症年齢はおおよそ 45 歳とされる^{7,8)}。しかし、40 歳代の非胸腺腫例でも胸腺過形成が低頻度ながら認められるため、胸腺摘除の適否に影響する g-EOMG/LOMG の境界年齢は現行の 50 歳が臨床的に妥当である^{9~11)}。

最近、Gilhus ら^{10,11)} が提唱しているサブタイプ分類は眼筋型 MG、AChR 抗体陽性の非胸腺腫全身型について EOMG (発症年齢<50 歳) と LOMG (発症年齢≥50 歳) に区別、TAMG、AChR 抗体以外の病原性自己抗体陽性 MG (MuSK 抗体陽性 MG など)、そして既知の病原性自己抗体陰性 (非検出) MG であり、クラスター解析によるサブタイプ分類と一致している^{7,8,10,11)}。

成人 MG のサブタイプは、OMG、g-EOMG、g-LOMG、g-TAMG、g-MuSKMG、g-SNMG に分類される (O/g-ELTMuN 分類)。

なお、LRP4 抗体にはいまだ不明な点が残るため、本ガイドラインでは LRP4 抗体陽性/AChR 抗体陰性・MuSK 抗体陰性の全身型 MG を g-SNMG に含める。そのほか agrin, cortactin などに対する抗体検出例も同様である。

文献

- 1) Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. Arch Neurol 1999; 56: 25-27.
- 2) Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? Ann N Y Acad Sci 2008; 1132: 238-243.
- 3) Vincent A, Clover L, Buckley C, et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1105-1108.
- 4) Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. Neurology 2005; 65: 928-930.
- 5) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011; 305: 97-102.
- 6) Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A, et al. Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. Intern Med 2005; 44: 572-577.
- 7) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. PLoS One 2014; 9: e106757.
- 8) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical sub-

- type. BMC Neurol 2016; **16**: 225.
- 9) 錫村明生, 本村政勝, 檜沢公明, ほか. Clinical Question 4-5 後期発症 MG (late-onset MG : 50 歳以上発症) の臨床的特徴は. 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作成委員会 (編), 南江堂, 東京, 2014; p.38-40.
 - 10) Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015; **14**: 1023-1036.
 - 11) Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol 2016; **12**: 259-268.

第 1 章

重症筋無力症（MG）総論

4. 疫学・予後

わが国にはどのくらいの MG 患者がいるか

回答

- 2017 年に受診した MG 患者は 29,210 人と推定された。
- 2005 年に受診した MG 患者は 15,100 人と推定された。
- わが国の MG 患者はおよそ 10 年間で、2 倍に増えている。

背景・目的

わが国においては、免疫性神経疾患に関する調査研究班により、MG 患者数と臨床像を調査する試みが 1973 年と 1978 年に実施され、それぞれ患者数を人口 10 万人あたり 1.35 人¹⁾、5.1 人²⁾と推計している。疫学調査の手法にのっとってはじめての全国調査は、2006 年に実施された。

解説・エビデンス

「免疫性神経疾患に関する調査研究班」と「特定疾患の疫学に関する調査研究」班による全国疫学調査が 2006 年に実施され、わが国の MG 患者数は 15,100 人 (95%CI 13,900~16,300)、有病率は人口 10 万人あたり 11.8 人 (95%CI 10.9~12.7) と推定された³⁾。2018 年に実施された「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の調査では、MG 患者数を 29,210 人 (95%CI 26,030~32,390)、有病率を人口 10 万人あたり 23.1 人 (95%CI 20.5~25.6) と推定した⁴⁾。ともに一次調査と二次調査による全国疫学調査の手法によっている。

諸外国における疫学調査の有病率は、Carr ら (2010 年)⁵⁾ は 55 のレポートのメタアナリシスにより 7.77 人 (95%CI 6.4~9.43)、Andersen ら (2014 年)⁶⁾ はノルウェーのデータベースを用い 13.1 人、Foldvar ら (2015 年)⁷⁾ はハンガリーのデータベースから 17.42 人、Breiner ら (2016 年)⁸⁾ はカナダのオンタリオ州のデータベースから 26.3 人 (95%CI 25.4~27.3)、Lee ら (2016 年)⁹⁾ は韓国のデータベースから 12.99 人、Santos ら (2016 年)¹⁰⁾ はポルトガルのデータベースから 11.17 人、Cea ら (2018 年)¹¹⁾ はチリのデータベースから 8.36 人 (95%CI 7.98~8.80) と推計している (いずれも人口 10 万人あたり)。これらのデータベースとは、医療保険、処方内容 (ピリドスチグミン)、検査 (アセチルコリン受容体抗体) などの資料である。調査の方法は異なるが、有病率は人口 10 万人あたり、一桁台後半から 20 人台までである。

わが国で 2005 年と 2017 年の有病率を調べた全国疫学調査は方法が同じであり、信頼できるデータに基づいている。約 2 倍となる患者増加の要因は、明らかにされていない。

文献

- 1) 平山宗広, 杉下知子, 宇尾野公義. 重症筋無力症の疫学的研究. 昭和 48 年度厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班報告書, 1974; p.50-66.
- 2) 高守正治, 井形昭弘. 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 年度研究報告書, 1988; p.227-245.
- 3) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 4) 吉川弘明, 荻野美恵子, 和泉唯信, ほか. 重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査——次調査による患者数推計. 厚生労働省神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証班平成 30 年度研究報告書.
- 5) Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; **10**: 46.
- 6) Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014; **198**: 26-31.
- 7) Foldvari A, Kovacs N, Sipos V, et al. Estimation of incidence, prevalence, and age-at-diagnosis of myasthenia gravis among adults by hospital discharge records. *Wiener klinische Wochenschrift* 2015; **127**: 459-464.
- 8) Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016; **26**: 41-46.
- 9) Lee HS, Lee HS, Shin HY, et al. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei Med J* 2016; **57**: 419-425.
- 10) Santos E, Coutinho E, Moreira I, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 413-421.
- 11) Cea G, Martinez D, Salinas R, et al. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand* 2018; **138**: 338-343.

MG 患者が置かれた現状は (症状, QOL レベル, 社会的不利益)

回答

- MG 患者の長期的な寛解はまれであり、症状の改善レベルや health-related quality of life (QOL) は現在でも多くの場合、不十分である。失職や収入減少など社会的不利益を経験する患者も少なくない。

背景・目的

定量的評価スケールの普及と詳細な多施設共同調査の結果から、MG 患者の現状が明らかになっている¹⁻⁵⁾。MG において長期にわたる完全寛解は現在もまれであり、多くの場合 MG 症状は生涯継続すると考えられる^{3,6-8)}。従来の経口ステロイドを重視した治療では、十分な QOL を獲得する患者は半数に届かない¹⁻³⁾。しばしば、経口ステロイドは減量不十分なまま長期化しており、MG 症状とは独立した、重大な QOL 阻害要因となっている^{1-3,5)}。社会的活動性、雇用、収入面で問題を抱えている患者の頻度も少なくない⁴⁾。

解説・エビデンス

1) 症状の改善レベル

わが国では、2010 年以降、定量的で詳細な多施設共同調査が繰り返し行われ、MG 患者の実態が報告されている^{1-3,5)}。MGFA Postintervention Status⁹⁾ (CQ 3-2 参照) に基づく寛解達成率は、完全寛解が 4.2~8.9%、薬理学的寛解が 7.6~9.7%であり、両者を併せても 15%程度である。minimal manifestations (健常な生活に支障ない軽微症状のみ, MM) or better status (完全寛解, 薬理学的寛解, MM) の達成率は、従来型の経口ステロイドを中心とした治療が行われていた 2010 年、2012 年の調査対象では 49.5%、50.8%に止まっていた^{2,3)}。QOL の解析から得られた現在の治療目標である「MM-5mg」(CQ 5-1-1 参照) の達成率は 41.6%、42.2%とさらに低い^{2,3)}。また、3 年間追跡例の検討では、完全寛解率は 5.7%から 4.8%に、薬理学的寛解率は 10.2%から 8.4%になっており、治療された集団のなかで寛解率は増加していなかった^{3,5)}。関連データのガイドライン委員による解析^{3,5)}。治療によりいったん寛解レベルに到達しても、長期間持続しない例が多い^{3,5)}。関連データのガイドライン委員による解析^{3,5)}。

近年、欧米からも MG 患者の不十分な実態が指摘されるようになり、症状コントロールの困難性の視点からのみでも難治性 MG が 10~15%存在するとされる^{10,11)}。現実には「複数の免疫治療を行っても十分な改善が得られない」例だけではなく、「副作用や治療に伴う負担のため十分な治療の継続が困難である」例も含めて難治性 MG と考えられており^{10,11)}、その頻度はさらに高いものと考えられる。

2) QOL

MG では、診断技術の向上、免疫治療の普及に伴い、死亡例、重症例は減少したが、患者の QOL レベルは健常人に比較して低いことが報告されてきた^{12,13)}。しかし、重症度や治療内容と QOL の定量的関連性が不明であり、患者の低い QOL が MG 特異的な要因によるものか否かについて不明であった。MG 特異的 QOL スケールである MG-QOL15 が 2008 年に開発され、続いてその日本語版が作成検証された¹⁾(注。MG-QOL15 は 2016 年に改訂され、現在 MG-QOL15r が使用されている、CQ 3-2 参照)。わが国で 2010 年、2012 年に行われた多施設共同調査で多数例の詳細な臨床データが得られ、QOL の現状とその改善・悪化に関連する因子が解析された^{1,2)}。QOL 阻害に関連する独立因子として、MG 症状に加え経口ステロイド量が重大であり、ステロイドの副作用のなかでも抑うつ、クッシング様容姿変化が予想以上の悪影響を及ぼしていた^{1,2)}。MGFA Postintervention Status では、MM、薬理学的寛解あるいは完全寛解達成が QOL 改善に関連していたが、MM-5mg (CQ 5-1-1 参照) 達成はさらに強い相関を示した^{1,2)}。MG 重症度は個人の活動性に悪影響を及ぼしていたが、経口ステロイド量やクッシング様容姿変化は社会的活動性に悪影響を及ぼしており、重症度と異なる様式で QOL を阻害していた²⁾。容姿悪化や抑うつなどが、対人関係や社会での積極性に影響することは容易に想像される。

全身型 MG に比べ眼筋型 MG は軽症に扱われる傾向があり、眼筋型 MG の QOL に注目した検討は少数である^{14,15)}。眼筋型 MG 123 例を対象に行われた検討では、MM or better status 到達群に比較し、非到達群の QOL は有意に不良であった¹⁶⁾。コントロール不良な眼筋型 MG 患者が感じる不満度は想像以上に高い¹⁶⁾。

3) 抑うつ・不眠

古くから MG 患者では気分障害や抑うつが高頻度であることが指摘されていたが、精神機能評価と MG 特異的臨床パラメータの定量的な関連についての検討は少ない^{17,18)}。287 例の横断的多施設研究によると、MG における抑うつの独立した関連因子として、経口ステロイド量、MGFA Postintervention Status の不変 (CQ 3-2 参照)、発症早期があげられている¹⁹⁾。抑うつは PSL として 7.5~10mg/日の用量から明らかとなりやすい^{20,21)}。MG 患者の抑うつを避けるためには、長期的に使用するステロイドは少量とし、早期に症状を改善させることが重要である。

MG では、筋症状に関連する閉塞性睡眠時無呼吸、服用中の免疫抑制薬に関連する睡眠障害の頻度も高く、QOL に悪影響を及ぼすとの報告がある^{22~24)}。

4) 社会的不利益

MG 患者ではしばしば社会的活動が制限され、失業、収入減少などの不利益も加わり、QOL 低下に拍車がかかっている^{14,25~28)}。不利益の頻度は各国の医療・保険・経済状況により異なるが、欧州、アジアにおける MG 患者の失業、早期退職、減収の経験は 20~50%とされている^{25,26,28)}。わが国では、多施設共同で MG 連続例 923 例に対し社会的不利益に関するアンケート調査が行われている⁴⁾。失業や不本意な配置転換が 30%以上の患者で経験されており、減収が 36%、社会的活動の制限が 49%に及ぶことが報告されている⁴⁾。MG 症状に加え、長期経口ステロイドに伴う諸問題、病気に対する周囲の理解不足、情報不足が背景要因として重要であった⁴⁾。早期の治療目標 (MM-5mg, CQ 5-1-1 参照) 達成と MG に関するさらなる社会啓蒙が望まれる^{4,25)}。

文献

- 1) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 2) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 3) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 4) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; **7**: e013278.
- 5) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 513-517.
- 6) Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother* 2009; **9**: 351-358.
- 7) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 428-435.
- 8) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 141-149.
- 9) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al; for the Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standers. *Neurology* 2000; **55**: 16-23.
- 10) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.
- 11) Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; **12**: 1756286419832242.
- 12) Paul RH, Nash JM, Cohen RA, et al. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 512-516.
- 13) Padua L, Evoli A, Aprile I, et al. Myasthenia gravis outcome measure: development and validation of a disease-specific self-administered questionnaire. *Neurol Sci* 2002; **23**: 59-68.
- 14) Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes* 2015; **13**: 115.
- 15) Ariatti A, Stefani M, Miceli P, et al. Prognostic factors and health-related quality of life in ocular Myasthenia Gravis (OMG). *Int J Neurosci* 2014; **124**: 427-435.
- 16) Suzuki S, Murai H, Imai T, et al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. *BMC Neurol* 2014; **14**: 142.
- 17) Keesey JC. Does myasthenia gravis affect the brain? *J Neurol Sci* 1999; **170**: 77-89.
- 18) Kulaksizoglu IB. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2007; **21**: 473-481.
- 19) 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**: e000313.
- 20) Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989; **62**: 375-391.
- 21) Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; **5**: 239-246.
- 22) Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, et al. Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *J Neurol* 1998; **245**: 77-80.
- 23) Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, et al. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2006; **67**: 140-142.
- 24) Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, et al. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 174-180.
- 25) Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, et al. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010; **8**: 129.
- 26) Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010; **31**: 571-573.
- 27) Basta IZ, Pekmezović TD, Perić SZ, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci* 2012; **33**: 1375-1381.
- 28) Blum S, Lee D, Gillis D, et al. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci* 2015; **22**: 1164-1169.

Clinical Question 4-3

4. 疫学・予後

MG の長期予後や死因は

回答

- MG の長期予後は免疫療法の普及により改善した。寛解率は 20%未満であるが、生活、仕事に支障がない軽微症状 (minimal manifestations : MM) 状態まで改善する頻度は 50%以上である。
- MG に関連する死亡はほとんどなくなっており、クリーゼによる死亡が大きく減少した影響が大きい。
- MG 患者の死亡率は健常者と比べ高いとする報告もあり、そうでもないとする報告もある。MG の死亡に影響する因子としては、悪性腫瘍の合併、肺疾患、心疾患と高齢者では QOL の低下がある。
- 胸腺腫関連 MG では MG の病態や術式は予後に影響することはない。56 歳以上であること、胸腺腫摘除において顕微鏡的残存および肉眼的残存があること、正岡の分類Ⅲ以上であることが胸腺腫関連 MG の予後に影響する。

背景・目的

MG の長期予後は免疫療法の普及により改善し、MG の死因のうちクリーゼなど MG に関連する死亡は 2%以下となっている¹⁾。高齢発症の MG の増加に伴い、高齢発症 MG の予後を改善させる対策も必要である。MG の長期経過や予後について適切な尺度を用いて評価した研究は少ない。

解説・エビデンス

Grob らによる 1940 年代から 2000 年まで年代別に、MG 患者の治療後状態の比率を算出した研究によると、死亡する患者の割合が減り、改善となる患者の割合が増加している²⁾。MG の予後を多数例かつ適切な尺度を用いて評価した研究は少ない。Tsinzerling らは独自の基準により「寛解」は 24%、「改善」は 58%、「変化なし」は 12%、「増悪」は 6%と報告している³⁾。Masuda らは MGFA post-interventional status による基準をもとに、寛解 (complete stable remission と pharmacological remission) は 17%、MM は 33%、改善 (improved) は 32%、変化なし (unchanged) は 17%、増悪 (worse) は 1%と報告している⁴⁾。MG の寛解率は 20%未満であるが、日常生活や仕事に支障がない軽微症状 (minimal manifestations : MM) 以上の状態になる患者の割合は 50%以上に達している。

胸腺腫関連 MG はクリーゼに陥る頻度も高く、非胸腺腫 MG に比べて重症な場合が多い⁵⁾。しかし、MG の長期予後に関しては、胸腺腫関連 MG と非胸腺腫 MG との間には差は認められない⁶⁾。

1968年から1997年に発表された8つのMG疫学データ研究を解析し2010年に発表されたシステマティックレビューによると、1968年から1997年に報告されたMG患者の粗死亡率は0.06～0.89/100万人/年であった⁷⁾。2012年以降に報告されたMG患者の粗死亡率は1.41～1.76/100万人/年と増加している^{1,8)}。これは、70歳以上で発症するMG患者の増加が影響しているためと考えられ、年齢調整した死亡率には変化がない¹⁾。海外でのデータになるが、2000年から2005年における米国の病院で診察を受けていたMG患者のうち死亡した患者の割合は0.89%、またMGクリーゼを発症した患者における死亡は4.47%であった⁹⁾。MGの死亡に関連する因子としては、悪性腫瘍の合併、肺疾患、心疾患、脳血管障害、胸腺腫の再発、糖尿病があり^{1,10,11)}、高齢者では肺炎、骨折やQOLの低下がある^{12,13)}。特にMGとの直接的な関連は否定的ではあるが、悪性腫瘍の合併は生命予後にかかわる重要な問題である。Cittarioらの報告によると2,479例のMG患者の13～14年の経過観察期間において8.9%の患者で胸腺外の悪性腫瘍が発生していた¹⁴⁾。悪性腫瘍発生との関連する因子としては高齢発症と胸腺腫関連MGがあげられた。

胸腺腫関連MGではMGの病態や術式は予後に影響することはない。56歳以上であること、胸腺腫摘除において顕微鏡的残存および肉眼的残存があること、正岡の分類Ⅲ以上であること、WHO分類でB1～3に該当することが胸腺腫関連MGの予後に影響する¹⁵⁾。また、胸腺腫関連MGでは突然死の報告があり、原因として心筋炎による致死的不整脈の可能性が指摘されている¹⁶⁾。胸腺腫関連MGで横紋筋抗体が陽性となる症例では心臓合併症の危険性がある¹⁷⁾。臨床的に心筋炎と診断できない場合でも、心不全や様々な伝導障害が認められる場合がある¹⁸⁾。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

MGの長期予後は概して良好である。ただし長期間にわたる免疫治療の副作用による動脈硬化性疾患や肺炎をはじめとする感染症の危険を念頭に治療戦略を立てるべきである。免疫療法を長期に行っているMG患者の悪性腫瘍発生が一般人口に比べて高率であるか否かは結論が出ていない。心臓合併症の有無については突然死のリスクもあり、心電図検査など定期的な検査を考慮する。近年、高齢発症MGが増加しており、悪性腫瘍の合併、肺炎、骨折、QOLの低下が予後に影響しており、これらの患者の長期予後を考慮した治療戦略の構築も急がれる。

文献

- 1) Basta I, Pekmezovic T, Peric S, et al. Survival and mortality of adult-onset myasthenia gravis in the population of Belgrade, Serbia. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 708-712.
- 2) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 141-149.
- 3) Tsinkerling N, Lefvert AK, Matell G, et al. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 1109-1112.
- 4) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: Validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 5) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 475-490.
- 6) Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998; **51**: 1198-1200.
- 7) Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; **10**: 46.
- 8) Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, et al. Mortality in myasthenia gravis: a nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle nerve* 2016; **53**: 73-77.
- 9) Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; **72**: 1548-1554.

- 10) Liu C, Wang Q, Qiu Z, et al. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study. *Neurol India* 2017; **65**: 518-524.
- 11) Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 203-207.
- 12) Alkhawajah NM, Oger J. Treatment of myasthenia gravis in the aged. *Drugs Aging* 2015; **32**: 689-697.
- 13) Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, Sawanyawisuth K. Factors predicting the outcomes of elderly hospitalized myasthenia gravis patients: a national database study. *Int J Gen Med* 2017; **10**: 131-135.
- 14) Citterio A, Beghi E, Millul A, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2009; **256**: 1221-1227.
- 15) Nakajima J, Okumura M, Yanoc M, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; **49**: 1510-1515
- 16) Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002; **59**: 1844-1850.
- 17) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; **66**: 1334-1338.
- 18) Kocabas ZU, Kizilay F, Basarici I, Uysal H. Evaluation of cardiac autonomic functions in myasthenia gravis. *Neurol Res* 2018; **40**: 405-412.

第2章 成人期発症 MG の治療

成人期発症 MG の治療ガイド (CQ マップ, 治療アルゴリズム)

成人期発症 MG の治療ガイド (CQ マップ)

- MG は自己免疫疾患であり，免疫治療が基本である．対症療法は補助的治療として検討する (CQ 5-1-1) (表 1, 表 2, 図 1)．
- MG の症状把握は難しい．客観的病状評価に基づき治療法を選択する．評価方法については CQ 3-2 を参照．
- 胸腺摘除の適応については，胸腺腫関連 MG では適応，非胸腺腫 MG については CQ 5-2-1 を参照．
- 経口ステロイド治療は様々な問題点を有する．治療開始前に CQ 5-3-1 を参照．
- 早期速効性治療戦略を上手に用いる (CQ 5-1-2)．
- 難治性 MG (CQ 5-1-1) に対し分子標的治療薬 (CQ 5-7-1～5-7-2) を使用する場合がある．
- MuSK 抗体陽性 MG，抗体陰性 MG については CQ 7-2～7-4 を参照．

表 1 治療 CQ マップ

症状分布	眼筋に限局	全身型	
		軽症・中等症	重症・難治性・フリーゼ
胸腺摘除	▼胸腺腫合併例のみ適応 ▼それ以外は適応なし ☞ CQ 5-2, CQ 6-1	▼g-TAMG は適応 ▼g-EOMG は一部適応 ▼g-LOMG は原則適応なし ☞ CQ 5-2, CQ 7-1	▼症状改善を優先 ☞ CQ 7-5
経口免疫療法	▼経口ステロイド ▼免疫抑制薬 ☞ CQ 6-2	▼経口ステロイド ▼免疫抑制薬 ☞ CQ 5-3	▼血漿浄化療法，免疫グロブリン静注療法を軸にステロイドパルス療法，経口免疫療法 ▼難治性 MG には分子標的治療薬 ☞ CQ 5-4, CQ 5-5, CQ 5-6, CQ 5-7, CQ 7-5
非経口免疫療法	▼ステロイドパルス療法 ☞ CQ 6-2	▼血漿浄化療法 ▼免疫グロブリン静注療法 ▼ステロイドパルス療法 ☞ CQ 5-1, CQ 5-3, CQ 5-4, CQ 5-5, CQ 5-6	
対症療法	▼抗コリンエステラーゼ薬，▼ナファゾリン点眼液，▼眼瞼挙上術 ☞ CQ 5-8, CQ 6-3	原則使用しない ▼嚥下障害に対する過渡的治療	

表 2 治療各論へのナビゲーション

治療法			CQ 番号	わが国における保険適用
(1)	抗コリンエステラーゼ薬		CQ 5-8	○
(2)	経口ステロイド		CQ 5-3-1	○
(3)	ステロイドパルス療法		CQ 5-4	△ ^{注1}
(4)	免疫抑制薬	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 5-3-2	○
		アザチオプリン	CQ 5-9	△ ^{注1}
		シクロホスファミド	CQ 5-9	×
		ミコフェノール酸モフェチル	CQ 5-9	×
		メトトレキサート	CQ 5-9	×
(5)	分子標的治療薬	エクリズマブ	CQ 5-7-1	○
		リツキシマブ	CQ 5-7-2	×
(6)	免疫グロブリン静注療法		CQ 5-5	○
(7)	血漿浄化療法		CQ 5-6	○
(8)	胸腺摘除		CQ 5-2	○

注1：正式な保険適用を有しないが，診療報酬審査上，原則としてその使用は認められている。

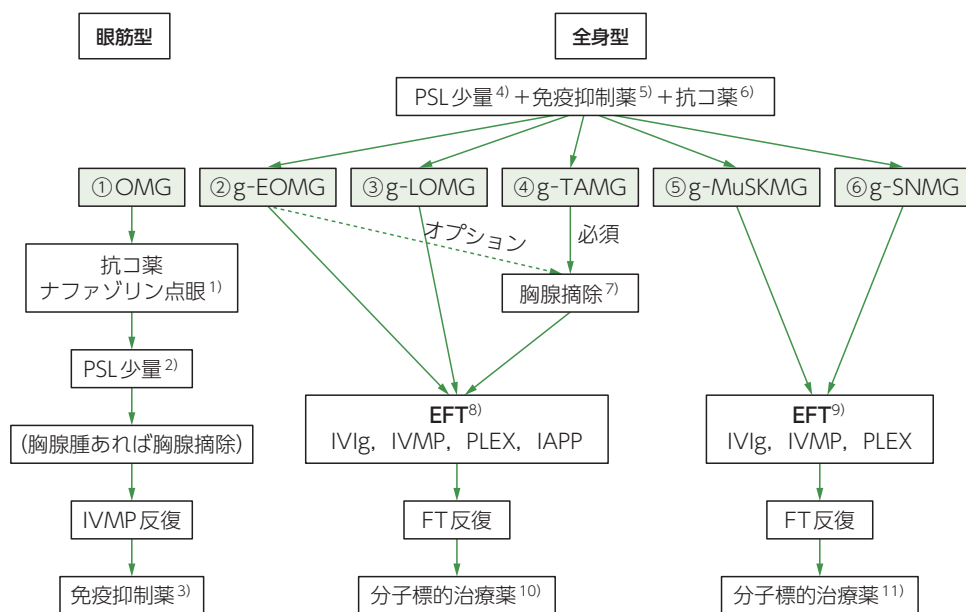


図 1 病型ごとの治療アルゴリズムの概要

各病型 (①OMG, ②g-EOMG, ③g-LOMG, ④g-TAMG, ⑤g-MuSKMG, ⑥g-SNMG) についての説明は CQ 3-3 を参照のこと。

抗コ薬：抗コリンエステラーゼ薬, PSL：プレドニゾロン, IVMP：メチルプレドニゾロン静脈内投与, EFT：早期速効性治療, IVIg：免疫グロブリン静注療法, PLEX：血漿交換, IAPP：免疫吸着療法, FT：速効性治療

脚注

1) ナファゾリン点眼液は表在性充血などに汎用される点眼液である。本邦では MG に対しての保険適用はない。眼筋型のみならず、全身型の眼瞼下垂にも有効である場合がある。あらかじめ薬剤部などで点眼用の容器に分注しておく必要がある。

2) 眼筋型 MG における経口ステロイドはプレドニゾロン 5mg 以下を推奨する。

3) 眼筋型 MG に対し保険適用になっている免疫抑制薬はタクロリムスのみである。免疫抑制薬の投与開始時期は PSL 開始の前後でもよい。

4) 全身型 MG における経口ステロイドはプレドニゾロン 10mg 以下にとどめることを推奨する。多くても 20mg は超えないようにする。

5) 本邦ではタクロリムスとシクロスポリンのみが保険適用である。アザチオプリンとは正式な保険適用を有しないが、診療報酬上、原則としてその使用は認められる。

6) 抗コリンエステラーゼ薬としては通常ピリドスチグミンが使用される。症状が改善したら漸減中止を目指す。

7) 胸腺摘除を行う場合、球症状や呼吸苦などを有する症例では術後に症状の急性増悪（クリーゼを含む）をきたしやすいため、術前に EFT など十分な免疫治療を行う必要がある。ただし、その場合にステロイドパルス療法を単独で行うことは危険である。非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除の適応については CQ 5-2-1 を参照のこと。

8) 早期速効性治療は、少量の経口ステロイドと免疫抑制薬で効果が不十分であれば速やかに行う。IVMP は IVIg, PLEX, IAPP と組み合わせて行うことを推奨する。

9) 早期速効性治療を g-MuSKMG や g-SNMG に対して行うときには、IAPP の効果が PLEX よりも劣る場合があるため IAPP を選択しないことを推奨する。

10) AChR 抗体陽性 MG (②, ③, ④) で EFT/FT を行っても十分な治療効果が得られない場合には、分子標的治療薬としてエクリズマブを用いることが可能である。

11) AChR 抗体陰性 MG (⑤, ⑥) で EFT/FT を行っても十分な治療効果が得られない場合には、分子標的治療薬としてリツキシマブなどが有効な場合がある。特に MuSK 抗体陽性 MG に対するリツキシマブの有効性は海外では確立しているが、本邦では保険適用外である。

第2章 成人期発症 MG の治療

5. 成人期発症全身型 MG の 治療指針

治療上の基本的な考え方は

推奨

- 成人発症 MG の長期完全寛解は得難い（**推奨提示 1C**）。治療が多くの場合、生涯にわたることを意識し、health-related quality of life (QOL) やメンタルヘルスを良好に保つように治療戦略を立てる（**推奨提示 1C**）。
- MG 治療における最初の治療目標は、「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations レベル (MM-5mg)」であり、これを早期達成するよう治療戦略を考える（**推奨提示 1C**）。
- MM-5mg は免疫治療開始から約 5 年間その達成が増加するが、以後、ほとんど増加しないため、なるべく早期の達成を目指す（**推奨提示 1C**）。
- 経口ステロイドの最高用量や中等量以上の投与期間は MM-5mg 達成に関連しない。
- 早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy : EFT ; CQ 5-1-2 参照) は MM-5mg の早期達成に有効である（**推奨提示 1B**）。
- 漸増漸減による高用量経口ステロイド療法は様々な副作用や QOL 障害につながりやすく、かつ、完全寛解や早期 MM-5mg に関連しないため推奨されない（**推奨提示 1B**）。
- 難治性 MG とは、「複数の経口免疫治療薬による治療」あるいは「経口免疫治療薬と繰り返す非経口速効性治療を併用する治療 (CQ 5-1-2 参照)」を一定期間行っても、「十分な改善が得られない」あるいは「副作用や負担のため十分な治療の継続が困難である」場合である。
- 全身型 MG の治療ではあくまで免疫療法が中心であるが、抗コリンエステラーゼ薬は補助的薬剤として有効である（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

1970～1980 年代以降、漸増・漸減投与法による高用量 (1 mg/kg または 50～60 mg/日) 経口ステロイド治療が普及し、全身型 MG による重症例、死亡例は減少、生命予後は改善した^{1,2)}。長年にわたり、高用量経口ステロイド治療は全身型 MG に対するスタンダード治療と考えられてきたが、その背景には、高用量、長期のステロイドにより病態が鎮静化し寛解 (症状のない状態) に向かうという期待があった。正確な症状評価が不十分なまま、寛解という用語が広く用いられ、高い寛解率が報告された時代もあった。しかし、数十年間にわたり経口ステロイド中心の治療が広く行われたにもかかわらず、現実には MG の完全寛解率は現在でも低いまま (10% 未満) で改善していない¹⁻⁹⁾。多くの患者で経口ステロイドは減量不十分なまま長期化した⁴⁻⁸⁾。高用量経口ステロイド治療は MG 症状の改善に有効ではあるが、中等量以上のステロイド内服を長期化させやすく、多様な副作用や QOL 障害に結びつきやすい^{1-8, 10, 11)}。ガイドライン委員による文献 4～6 関連データの解析¹⁾。なお、以前は MG の増悪を「再発」と表現する向きがあったが、寛解 (症状のない状態；頻度は低い) から増悪した場合を除き「再発」という用語は不適切である。

MG 症状は易疲労性や変動を伴い評価が難しい。これを定量的に評価するスケール⁹⁾や MG 特異的な QOL スケール^{12~14)}がわが国でも普及し始め^{4~8, 10, 11)}、2010 年以降、多数例での詳細な多施設調査が繰り返し行われた。その結果、MG (眼筋型を含む)では不十分な症状改善や減量不十分な経口ステロイドのため、QOL が阻害されている患者が過半数であること^{4~8, 15, 16)}、失職や収入減少などの社会的不利益が 1/3 以上の患者に生じていること¹¹⁾などが明らかとなった。これらは主に経口ステロイドを重視した従来型治療を反映する結果である^{4~8, 11)}。患者の症状レベルや病状に対する不満が、主治医に十分に把握されていないことも少なくない¹⁷⁾。MG では完全寛解のみならず薬理学的寛解率も低く、患者集団を追跡しても両者の達成率は増加しない^{ガイドライン委員による文献 4~6 関連データの解析}。寛解はいったん達成されても長期間持続せずに再発することが多い。これは長期継続が可能な量の経口薬のみでは寛解維持が困難なことが多いためである。多くの患者で MG は長期的 (ほぼ生涯にわたり) に経過する¹⁸⁾。完全寛解が得難い以上、患者の多くが到達可能で、QOL 面で高い満足度が得られる治療目標を早期達成することが現在の基本方針である^{4~8)}。

解説・エビデンス

QOL やメンタルヘルスの不良に関連する因子として、不十分な運動症状改善に加え、経口ステロイド量が重要である^{4~8, 11)}。減量不十分な長期経口ステロイドは容姿の悪化、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、骨粗鬆症と病的骨折に加え、気分変調や抑うつの原因として重要であり、重大な QOL 阻害要因となっている^{4~8, 11, 15, 19, 20)}。抑うつ、満月様顔貌はプレドニゾンとして 1 日量 7.5~10mg から明らかとなりやすく^{19, 20)}、患者の社会的活動性を阻害し QOL を低下させる^{4, 5, 11)}。長期経口ステロイドは少量とすべきである^{4~8, 11)}。

わが国の多施設研究により、完全寛解とほぼ同等の患者 QOL が得られ、完全寛解より多くの患者が到達可能な治療目標として minimal manifestations (MM, MG Foundation of America (MGFA) postintervention status のカテゴリー⁹⁾) またはそれ以上 (MM or better) にあり、プレドニゾン 1 日服用量が 5mg 以下である状態 (MM-5mg) が推奨された^{4, 5, 8)}。この治療目標達成により、社会的活動性改善とともに明解な QOL 改善が得られる^{5, ガイドライン委員による文献 4~6 関連データの解析}。しかし、その達成率は専門外来の多施設調査においても MG 全体の 42~50%^{4, 5, ガイドライン委員による文献 6 関連データの解析}、全身型の 37~45%にとどまる^{5, 6)}。あらゆる治療を駆使して MG 患者を十分な状態に改善させようとする医師は非常に少ないのが現状である²¹⁾。

MM に重症度スコアを用いた基準を設定することは困難であるが、2015 年の多施設調査^{6, 22)}により得られた専門施設のデータでは、MM 患者の MGFA quantitative MG score (QMG; CQ 3-2 参照) は全身型で 4.7 ± 2.8 点、眼筋型で 3.5 ± 2.2 点であり、MG-ADL スケール (CQ 3-2 参照) は全身型で 1.2 ± 1.3 点、眼筋型で 1.0 ± 1.0 点であった (日本 MG レジストリー研究データベースより)。MG-ADL スケールでは、MM 例の全身症状は 0 点であることが多い。

全身型 MG では、非経口速効性治療を積極的に用い、症状の早期改善と経口ステロイド量抑制の両立を図る [早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy: EFT; CQ 5-1-2 参照)] ことにより MM-5mg の早期達成率が改善すると報告されている⁶⁾。仮に長期の安定が得られなくとも、一定期間の MM-5mg を達成できれば、間欠的な非経口速効性治療により MM-5mg の継続が可能である。一方、非経口速効性治療を用いずに内服治療による安定を重視する場合、経口ステロイドの減量困難あるいは再増量となりやすい⁶⁾。MM-5mg 達成率は免疫治療

開始から約5年間増加するが、以後、ほとんど増加しない⁶⁾ため、なるべく早期達成を目指す。

国際的にも、十分な症状改善と副作用のない薬剤投与量の両立が治療目標に盛り込まれるようになっている^{21, 23)}。MG治療の国際コンセンサスガイダンスでは、「副作用がまったくないかあるいは対処の必要がない軽いレベルでの治療」で「MM or better の改善カテゴリーを達成する」ことを治療目標としている²¹⁾。また、米国からの最近の報告では「副作用がまったくないかあるいは対処の必要がない軽いレベルでの治療」に具体的な用量が設定され、経口ステロイドについては5mg/日以下とされている²³⁾。

〔推奨を臨床に用いる際の注意点〕

本ガイドラインは、高用量経口ステロイドを完全に否定するものではない。漸増せずに高用量を投与する場合¹⁸⁾がある。しかし、その投与期間と有効性、ステロイド投与量抑制効果や副作用緩和効果についてはデータがなく不明である。高用量経口ステロイドの適応は慎重に考えるべきであり、投与した場合は速やかに減量する。漫然とした経口ステロイド投与による重度の容姿変化、精神障害、糖尿病などの重症化、血栓症、病的骨折（椎体多発骨折や大腿骨頭壊死など）は患者の人生を台無しにするものであり、厳に避けなければならない。

漸増・漸減投与法による高用量経口ステロイド療法は中等量（15～20mg/日）以上の経口ステロイド長期化につながりQOL悪化を生じる^{4-7, 11)}。一方、寛解率を従来より高める可能性はなく、MM-5mgの達成にも不利である^{6, 10)}。EFTにこの投与法を併用した場合、少量投与に比べMM-5mg達成が年単位で遅れる⁶⁾。したがって、本ガイドラインは漸増・漸減投与法による高用量経口ステロイド療法を推奨しない。現状での一般的治療を用いた戦略として、本ガイドラインはEFTを推奨する。EFTと非経口速効性治療についてはCQ 5-1-2, CQ 5-4～5-6を参照されたい。

難治性全身型MGに対し分子標的治療薬の開発が進んでいる²³⁻²⁵⁾。難治性MGとは、「複数の経口免疫治療薬による治療」あるいは「経口免疫治療薬と繰り返す非経口速効性治療を併用する治療」を一定期間行っても、「十分な改善が得られない」あるいは「副作用や治療に伴う負担のため十分な改善を得る治療の継続が困難である」場合である^{21, 24-26)}。

抗コリンエステラーゼ薬は、エビデンスは乏しいものの、そのMG症状の一過性改善効果は明らかであり、現在もfirst-lineの治療薬に含まれる。しかし、全身型MGの治療ではあくまで免疫療法が中心であり、抗コリンエステラーゼ薬は補助的使用にとどめる。投与量は必用最小限（通常ピリドスチグミンのみ用いる）とし、漫然と継続せず、症状が免疫療法によって十分改善したあとは中止する。ピリドスチグミンは速効性であるため、免疫療法の効果が得られるまでの過渡的治療として有用な場合がある。嚥下障害のため誤嚥の危険性がある患者の場合、食前（1時間前）のピリドスチグミンにより誤嚥と連続しやすいクリーゼを予防しつつ、免疫療法による改善を得る。

眼筋型に関してはCQ 6-1～6-3を参照されたい。

MGでは症状分布、重症度、病型によって治療が異なる。「成人期発症MGの治療ガイド（CQマップ）」を参照されたい。

文献

- 1) Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. Expert Rev Neurother 2009; 9: 351-358.
- 2) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37: 141-149.

- 3) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 4) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 5) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 6) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 7) 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**: e000313.
- 8) Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 35-40.
- 9) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al; for the Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; **55**: 16-23.
- 10) Imai T, Suzuki S, Tsuda E, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 692-696.
- 11) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; **7**: e013278.
- 12) Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, et al; MG composite and MG-QOL15 study group. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 219-226.
- 13) Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, et al; MG Composite and MG-OL15 Study Group. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 14-18.
- 14) Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 1015-1022.
- 15) Konno S, Suzuki S, Masuda M, et al. Association between Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015; **10**: e0126579.
- 16) Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, et al. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010; **8**: 129-138.
- 17) Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **42**: 5-13.
- 18) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 428-435.
- 19) Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989; **62**: 375-391.
- 20) Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; **5**: 239-246.
- 21) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 22) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 513-517.
- 23) Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
- 24) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.
- 25) Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 14-24.
- 26) Xin H, Harris LA, Aban IB, et al. Examining the Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Healthcare Resource Utilization in the United States: Analysis of a Myasthenia Gravis Foundation of America Patient Registry Sample. *J Clin Neurol* 2019; **15**: 376-385.

早期速効性治療戦略とは何か

推奨

- 早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy : EFT) では、非経口速効性治療 (fast-acting treatment : FT) を積極的に行い、早期改善と経口ステロイド量抑制の両立を図る (推奨提示 1C)。
- 現状での非経口速効性治療とは血漿浄化療法、メチルプレドニゾロン静脈内投与療法 (ステロイドパルス療法)、免疫グロブリン静注療法、あるいはこれらを組み合わせた治療である。ステロイドパルス療法をうまく用いる (推奨提示 1C)。
- 経口ステロイドを重視する従来型治療に比し、EFT では治療到達目標 MM-5mg (CQ 5-1-1 参照) の早期達成率が高い (推奨提示 1B)。
- EFT における経口免疫治療では、治療初期から経口ステロイドは少量にとどめ、カルシニューリン阻害薬を併用することが望ましい (推奨提示 1C)。
- 長期的に頻回の FT を要し続ける患者は難治性 MG に相当する。

解説・エビデンス

全身型 MG では、非経口の速効性治療 (fast-acting treatment : FT) を初期治療や症状悪化時のみならず、薬剤減量 (特に経口ステロイド) やメンテナンス治療の目的においても積極的に用いることで早期改善、改善維持と経口ステロイド量抑制の両立を図る [早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy : EFT)]¹⁻³⁾。EFT により少なくとも 6 ヶ月以上継続する MM-5mg [治療目標 (CQ 5-1-1 参照) ; 十分な生活クオリティー (QOL) が担保される^{4,5)}] の早期達成率が経口ステロイドを重視する従来型治療に比し改善する²⁾。長期の安定が得られなくとも、一定期間の MM-5mg を達成できれば、間欠的な非経口速効性治療により良好な QOL の継続が可能である。一方、FT を用いずに長期の安定を目指す、経口ステロイドの用量増につながり、MM-5mg 達成は困難となる。現状での FT とは血漿浄化療法 (CQ 5-6)、メチルプレドニゾロン静脈内投与 (ステロイドパルス) (CQ 5-4)、免疫グロブリン静注療法 (CQ 5-5)、あるいはこれらを組み合わせた治療である^{2,3)}。

EFT は、初期治療から経口プレドニゾロンは少量 (≤ 10 mg/日) としカルシニューリン阻害薬を併用、残る MG 症状は FT により改善させるやり方として報告された¹⁾。一方、2015 年の多施設調査では、EFT で治療されたとする全身型 MG 患者の約 30% で、漸増高用量経口ステロイド療法を行いながら FT が繰り返されていた²⁾。この調査データを用い、EFT における経口ステロイド療法として少量 (ピーク量 7.9 ± 4.0 mg/日 ; ≥ 20 mg/日投与期間 0.0 ± 0.0 年) と漸増高用量 (ピーク量 49.2 ± 8.9 ; ≥ 20 mg/日投与期間 1.5 ± 2.4 年) のどちらが MM-5mg 早期達成に有利であったかが比較された²⁾。その結果、FT 施行下では、漸増高用量経口ステロイド療法に MM-5mg 達成促進効果はなく²⁾、治療開始約 5 年までは少量投与より達成率は低いことが示された²⁾。長

期経口ステロイドの副作用や患者 QOL 阻害^{4~7)}を考慮すると、EFT を行う場合には経口ステロイドは少量投与が望ましい²⁾。ただし、経口ステロイド少量で EFT が行われた患者群ではより多くのメチルプレドニゾロン静脈内投与が行われていた²⁾。初期増悪の問題をうまく処理する必要があるが、EFT ではステロイドパルス療法をうまく用いる必要がある (CQ 5-4 参照)。カルシニューリン阻害薬の早期からの使用も早期 MM-5mg 達成を促進する⁸⁾。

従来、FT はクリーゼに陥った患者やクリーゼが危惧される重症患者に対し、速やかな症状改善を目指す緊急治療として行われる場合が多かった。緊急を要する場合以外は、FT による速やかな改善よりも、経口ステロイド療法を軸とする慢性的経口免疫治療による改善と安定が優先された。病態の長期的抑制が MG の改善に必要であり、これによって MG が完全寛解に近づくという考え方が背景にあったと思われる。しかし、最近の調査・分析の結果、長年行われた高用量経口ステロイド療法に完全寛解を増加させる効果はなかったことが示され、この考え方自体が誤りであることがわかってきた^{4,5,9, ガイドライン委員による文献 4~6 関連データの解析}。

〔推奨を臨床に用いる際の注意点〕

EFT では、速やかな改善と改善状態の維持を積極的な FT となるべく少量の経口ステロイドで達成するため、少なくとも一定期間の MM-5mg 達成が促進される²⁾。ただし、達成された MM-5mg が少量の薬剤のみで長期間維持される場合は少なく、間欠的な FT を要する場合が多い。FT のうち特に血漿浄化療法は効果が短いため直後にステロイドパルス療法を組み合わせで行う^{2,10)}。全身型 MG に対するステロイドパルス療法は初期増悪を伴う。経験の少ない医師・患者の場合、あるいは初期増悪による危険がある場合 500mg/日、2 日間を基本量とし、初期増悪の程度に応じて投与量、投与頻度を増減する (CQ 5-4 参照)。FT による改善状態を持続させるためにはステロイドパルス療法をうまく用いる^{2,10)}。

ステロイドパルス療法を安全に行う自信がない、あるいは血漿浄化療法をルーチンに行えない場合は以下の方法での EFT を提案したい。免疫グロブリン静注療法は安心かつ有効である¹¹⁾。まず経口プレドニゾロン 10mg/日とカルシニューリン阻害薬を投与し、効果不十分であれば免疫グロブリン静注療法を行う。免疫グロブリン静注療法は必要に応じ (改善不十分あるいは再度悪化傾向がある場合など) 繰り返す。高頻度に免疫グロブリン静注療法を要する場合やコントロール不十分な場合は専門医師にコンサルトする。

文献

- 1) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 2) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 3) Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 35-40.
- 4) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 5) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 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**: e000313.
- 7) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; **7**: e013278.
- 8) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in gen-

- eralised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 513-517.
- 9) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 141-149.
 - 10) Munakata R, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2002; **48**: 115-117.
 - 11) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002277.

Clinical Question 5-2-1

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-2 胸腺摘除術

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

推奨

- 胸腺摘除の有効性が期待でき、その施行が検討される非胸腺腫 MG は、50 歳未満の発症で、発病早期の AChR 抗体陽性過形成胸腺例である (推奨提示 2B)。
- 50 歳以上発症の非胸腺腫 MG に対しては、胸腺摘除が first-line 治療ではない。 (推奨提示 1C)。

解説・エビデンス

1913 年、Sauerbruch らが胸腺腫を伴う MG 患者の手術を行い、MG の治療に成功した症例を報告した¹⁾。以後、MG の治療として胸腺摘除が普及した。本邦でも、非胸腺腫例に対する胸腺摘除が積極的になされ、多くの論文が報告されてきた。2000 年 Gronseth & Barohn は、過去の論文に対してメタアナリシスを行い、「非胸腺腫例に対する胸腺摘除が有効であるというエビデンスは明確でない。」というクリニカルクエスチョン (CQ) を投げかけた²⁾。

2006 年、その CQ に対してオックスフォード大学の Newsom-Davis が、標準化された評価方法を用いたランダム比較試験、MGTX 研究を立ち上げた。MGTX 研究は、18 歳から 65 歳で発症し、発症 5 年未満の AChR 抗体陽性 MG 患者を対象として、以下の 3 つの CQ に回答することを目的とした³⁾。①筋力低下の大幅な改善をもたらすか、②プレドニゾロンの総投与量が少なくできるか、③治療に伴う有害事象や症状を軽減することにより、生活の質を向上させるか。その結果が、2016 年と 2019 年に MGTX 論文として報告された^{4,5)}。これらの 2 つの MGTX 論文により、50 歳未満発症の非胸腺腫 MG 患者に対して胸腺摘除が有効であるというエビデンスが得られた。65 歳ではなく 50 歳未満とした理由は、MGTX 論文の年齢別サブクラス解析の結果を参照したためである。もうひとつの結論は、胸腺摘除を行っても薬物治療が必要なくなる完全寛解にいたることは非常にまれで、プレドニゾロン併用が必要であったということである。つまり、胸腺摘除併用によって得られた QMG スコアとプレドニゾロン必要量の改善は、現在の様々な免疫治療の組み合わせで期待される効果のレベルに及んでいないということである。MGTX 研究の公表後も、国際的な MG 専門家の考え方は、「50 歳未満発症の AChR 抗体陽性患者ではオプシオンのひとつになるが、50 歳以上発症あるいは AChR 抗体陰性患者では胸腺摘除は考慮されない」が主流である。以上より、胸腺摘除は MG 治療の第一選択肢にはならないと考えられる。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

2016 年の日本胸部外科学会の統計では、1,986 例の胸腺摘除が施行され、そのうち 478 例 (24.1%) が MG 患者で、333 例 (16.8%) が胸腺腫であった。非胸腺腫 MG は 145 例でその数は

減少している。

胸腺摘除の適応を検討するうえで、胸腺異常を評価することは最も重要である。しかしながら、胸腺異常の関与は、発症年齢、発症からの期間、横紋筋に対する自己抗体、および胸腺組織型によって異なる。Akaishi らは、MG 患者を統計学的に5つのサブタイプ、①眼筋型 MG、②胸腺腫関連 MG (TAMG)、③胸腺過形成を伴う MG (THMG)、④胸腺異常のない AChR 抗体陽性 MG (SPMG)、⑤AChR 抗体陰性 MG (SNMG) に分類した^{6,7)}。胸腺異常のある全身型 MG 患者は、②胸腺腫関連 MG (TAMG) と③胸腺過形成を伴う MG (THMG) に属する。胸腺腫は画像検査で術前にある程度診断できるが、胸腺過形成を術前に診断するのは困難である。この分類から、胸腺摘除が有効な非胸腺腫 MG は、20～30 歳代の若年発症の過形成胸腺例 (THMG) が対象になる。

MG 全体の約半数を占める 50 歳以上発症の MG には、①眼筋型 MG と④胸腺異常のない AChR 抗体陽性 MG (SPMG) が多く含まれる。従来の経験とエビデンスにより、①眼筋型 MG に対する胸腺摘除の適応はほとんどない。さらに、④に対するステロイドと免疫抑制薬の併用治療の反応は良好であり、かつ MGTX 研究でそのエビデンスはないことより、胸腺摘除の選択は慎重に行うべきである。一方、ランダム比較試験ではないが、50 歳以降の発症例のなかにも胸腺摘除が有効であったとする結果がわが国から報告されている⁸⁾。その論文では、発症年齢が 50 歳以上の全身型 MG 患者の 39 人の連続患者における胸腺摘除後 2 年の予後を後方視的に検討した。39 人の患者のうち、5 人に胸腺過形成がみられた (12.8%)。胸腺摘除の 2 年後、胸腺過形成を有する患者は、関与する胸腺を有する患者と比較してより高い寛解率 (60 vs. 26%) を示し、プレドニゾロン投与量はより少なかった (0.8 vs. 4.0 mg/日)。以上より、胸腺摘除は、胸腺過形成患者に有益な効果をもたらす可能性があるとして結論した。今後、胸腺過形成を予測できる指標が確立されることを期待したい。

文献

- 1) Sauerbruch H, Schumacher CH, Roth P. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. Mitteil. Grenzgeb. Med Chir 1913; **25**: 746-765.
- 2) 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.
- 3) Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GL, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. Ann N Y Acad Sci 2008; **1132**: 344-347.
- 4) Wolfe GL, Kaminski HJ, Aban IB, et al; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; **375**: 511-522.
- 5) Wolfe GL, Kaminski HJ, Aban IB, et al; MGTX Study Group. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. Lancet Neurol 2019; **18**: 259-268.
- 6) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. PLoS One 2014; **9**: e106757.
- 7) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype. BMC Neurol 2016; **16**: 225.
- 8) Uzawa A, Kawaguchi N, Kanai T, et al. Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis. J Neurol 2015; **262**: 1019-1023.

Clinical Question 5-2-2

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-2 胸腺摘除術

胸腺摘除の周術期における注意点は

推奨

- 非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術は安全に施行できる (推奨提示 1B)。
- 胸腺摘除術後クリーゼのリスクファクターは術前に球麻痺症状があり重症度が高いこと、術前にクリーゼの既往を有すること、肺活量が少ないことなどである。
- 胸腺摘除術の術前に、MG を十分コントロールする (推奨提示 1C)。

解説・エビデンス

1) 非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術の安全性

胸腺摘除術の術後合併症としてクリーゼ、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、乳び胸などが知られている。

日本胸部外科学会の集計によると、本邦で 2015 年に 164 例の非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術が行われており、うち 96 例 (59%) が胸腔鏡下に行われていた。術後 30 日以内の死亡例は 1 例 (0.6%) であった¹⁾。

非胸腺腫 MG に対する 6 つの研究のメタアナリシスでは、胸腔鏡手術は胸骨正中切開より出血量、在院期間で有意に優れており寛解率は同等であった²⁾。さらに胸腺腫 MG を含む 8 研究のメタアナリシスでも、胸腔鏡手術は胸骨正中切開より在院期間、集中治療管理期間、症状改善において有意に胸腔鏡手術が優れていた²⁾。23 研究をまとめた他のメタアナリシスによれば、胸腔鏡手術では胸骨正中切開手術より有意に出血量、肺感染症、在院日数が少なかったが、その一方、手術時間は胸骨正中切開手術より長かった。ただし、complete stable remission rates は同等であったので、胸腔鏡手術は胸骨正中手術と同等の効果があると結論づけている³⁾。

2) 胸腺摘除術後クリーゼのリスクファクター

MG に対する胸腺摘除術の合併症のうち、特に重要なものとして術後クリーゼがあげられる。胸腺摘除術後のクリーゼのリスクファクターを解析した報告は、2004～2018 年で検索した限り 13 編であった。対象別には、対象を胸腺腫非合併例に限った報告⁴⁾、胸腺腫合併例に限った報告^{5～8)}、両者が混合した報告 (胸腺腫合併例の割合が 24～70%)^{9～16)} に分けられる。胸腺摘除術後クリーゼの定義は文献により若干の差異が認められるものの、概ね「術後 24～48 時間以上の挿管人工呼吸管理、または術後 1～4 週間以内の再挿管人工呼吸管理を必要とする MG の増悪による呼吸不全で、心肺合併症や横隔神経麻痺など他の原因を除くもの」と定義される。胸腺摘除術後クリーゼの発症率は 5.6～29.5% であった。胸腺摘除術後クリーゼの発症のリスクファクターとしてこれらの報告で共通してみられるものとしては、球症状の存在または Osserman 分類 II A ないし II B 以上などで定義される MG の重症度が高いこと^{4, 6, 8～12, 16, 17)}、術前にクリーゼの既往を有すること^{5, 9, 12, 13)}、肺活量が少ないこと^{14, 16)} があげられる。この他にもそれぞれの報告で様々な

リスクファクターが報告されている。胸腺腫に関連した因子としては、非合併例と比して胸腺腫を合併していること¹⁰⁾、胸腺腫の WHO 分類組織型が B2 または B3⁶⁾、胸腺腫の病期が進行していること⁷⁾が報告されている。患者背景に関連した因子としては BMI>28¹²⁾、術前の不安¹⁵⁾、MG に関連した因子として術前の AChR 抗体価⁹⁾、眼輪筋の decremental response¹⁴⁾、病悩期間>2 年¹²⁾、病悩期間<3 ヶ月¹⁶⁾が報告されている。

手術関連因子としては術中出血量>1,000 mL⁹⁾、肺合併切除¹²⁾、術後肺感染症や重篤な合併症の発症^{5,10)}、胸腺腫の不完全切除⁸⁾が報告されている。これらのリスクファクターを組み合わせで胸腺摘除術後クリーゼの発症リスクをスコア化する試みがなされている^{12,16)}。このうち本邦からの最多の症例数による検討¹⁶⁾によると、多施設 393 例の MG に対し胸腺摘除術を行った症例を解析した結果、22 例 (5.6%) に胸腺摘除術後クリーゼを認めた。多変量解析の結果、術前の球症状の存在、術前の肺活量 (または努力肺活量)<80%、病悩期間<3 ヶ月がそのリスクファクターとして同定され、球症状の存在:1 点、術前の肺活量 (または努力肺活量)<80%:3 点、病悩期間<3 ヶ月:2 点として合計点が 3 点以上である場合に感度 88.2%、特異度 83.3%で胸腺摘除術後クリーゼを予測することが可能であった。ただし、病悩期間<3 ヶ月が胸腺摘除術後のクリーゼ発症のリスク因子となる背景として、術前の症状のコントロールが不十分であるということが推測される。

10 編の論文のメタアナリシスでは、術前に球症状があること、MGFA III 以上/Osserman III 以上、クリーゼの既往、肺活量が少ないこと、が胸腺摘除術後のクリーゼのリスクファクターとして確認された。特に、球麻痺症状が最も重要なリスクファクターであり、さらにクリーゼの既往があると胸腺摘除術後のクリーゼの頻度が増すと考えられる¹⁸⁾ (CQ 7-5 を参照)。

3) MG に対する胸腺摘除術の術前治療：術後合併症やクリーゼ回避のための対策

胸腺摘除術周術期におけるステロイド療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の有用性については、適切な臨床試験は施行されておらず、十分なエビデンスがないものの、有用性についての報告も散見される。

2004 年 Zielinski ら¹⁹⁾ は 1973~2002 年の 620 例の胸骨切開による胸腺摘除術を検討し、術前ステロイド使用群のほうが、MG の重症度が高かったにもかかわらず、非使用群より死亡率や術後の呼吸不全発生率に悪影響を及ぼさず、逆に創部合併症やすべての合併症の発生率が低かったことを報告した。わが国からも術前にステロイドで症状をコントロールすることにより、術後の呼吸不全やクリーゼが減少すると報告されているが^{20,21)}、対照群でも一部でステロイドやステロイドパルス療法が使用されており十分な評価が困難である。その後、2013 年 Yamada ら²²⁾ が 131 例の胸腺摘除術を検討し、術前高用量ステロイド使用群が非使用群に比べ、術後経過は良好でクリーゼは少ないことを報告し、さらに Tetsuka ら²³⁾ は 171 例の検討より、術後 10 年の長期予後もよいことを示した。また、術前低用量ステロイド投与群でも同様に術後の呼吸不全発生率が低かった報告もある²⁴⁾。胸腺腫に関しては、術前にステロイドパルス療法を施行することにより、浸潤性の胸腺腫の約半数例が縮小したという報告があり、特に type B1 胸腺腫において効果は著明だった²⁵⁾。

術前の血漿浄化療法の施行については有用もしくは不変の報告がある。2005 年 Nagayasu ら²⁶⁾ は、51 例の胸腺摘除例において、術前に血漿浄化療法施行群では非施行群に比較し、術後 1 年以内のクリーゼ発症率が有意に低く、術後 5~7 年においても‘改善’あるいは‘薬理的寛解’にいたる率も有意に高いと報告した。Sarkar ら²⁷⁾ は 19 例の胸腺腫瘍合併 MG のうち、10 例に術

前の血漿浄化療法を施行したところ、術後の呼吸器装着を有意に回避できたと報告した。一方、2013 年 Saeteng ら²⁸⁾ は 86 例の胸腺摘除術を検討し、術前血漿浄化療法施行群と非施行群を比較し、“propensity score (傾向スコア)”を考慮した結果、術後の抜管、術後合併症、28 日後の死亡率や入院期間に差はないと述べ、術前の血漿浄化療法は不必要と結論している。

術前の IVIg の有用性についての報告として、2008 年 Jensen ら²⁹⁾ は、105 例の胸腺摘除術施行患者から、術前に immunomodulation therapy を受けていた 43 例を抽出し、IVIg 単独投与群 9 例と、MG の重症度、性別、年齢をマッチさせた血漿浄化療法群 9 例を比較した。IVIg 群は、血漿浄化療法群と同様に、周術期の臨床症状の改善、術後合併症の軽減、入院期間の短縮および術後死亡率の低下に有用であると結論した。2017 年、Alipour-Faz ら³⁰⁾ は、胸腺摘除術前に、無作為に 12 例に IVIg (1 g/kg/日を 2 日間)、12 例に血漿浄化療法 (1 L の血漿交換を隔日に 5 回) を割り付けした。挿管期間、手術時間について比較し、IVIg のほうが優っていると結論づけた。

近年、胸腔鏡手術が標準術式になりつつある。胸腔鏡手術では胸骨正中切開手術に比べて、ステロイドによる創傷治癒の問題や縦隔炎のリスクは低下することが期待される。胸腺摘除術後のクリーゼのリスクファクターが存在する症例、特に球症状の存在する症例では、術前にステロイドも含めた何らかの免疫療法によって病勢をコントロールすることが推奨される。

長期の術前ステロイド内服による二次性の副腎不全を防止することを目的に、周術期には一般的にステロイドカバーが検討される。胸腺摘除術においても、メチルプレドニゾロン静脈内投与によるステロイドカバーを行うことが奨められる³¹⁾。

文献

- 1) Committee for Scientific Affairs TJAFTS, Masuda M, Endo S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **66**: 581-615.
- 2) Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; **12**: 40-46.
- 3) Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: a meta-analysis. *Asian J Endosc Surg* 2016; **9**: 285-294.
- 4) Lu W, Yu T, Longhini F, et al. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ventilation following thymectomy in myasthenia gravis. *Int J Clin Exp Med* 2015; **8**: 13990-13996.
- 5) Wu Y, Chen Y, Liu H, Zou S. Risk factors for developing postthymectomy myasthenic crisis in Thymoma Patients. *J Cancer Res Ther* 2015; **11** (Suppl 1): C115-117.
- 6) Xue L, Wang L, Dong J, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; **52**: 692-697.
- 7) Lin Q, Zhang Y, Yang L. Single-center retrospective analysis of 162 cases with thymoma complicating myasthenia gravis. *J BUON* 2017; **22**: 741-745.
- 8) Li Y, Wang HY, Chen P, et al. Clinical outcome and predictive factors of postoperative myasthenic crisis in 173 thymomatous myasthenia gravis patients. *Int J Neurosci* 2018; **128**: 103-109.
- 9) 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.
- 10) Chu XY, Xue ZQ, Wang RW, Tan QY. Predictors of postoperative myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Chin Med J* 2011; **124**: 1246-1250.
- 11) Liu CW, Luo M, Mei JD, et al. Perioperative and long-term outcome of thymectomy for myasthenia gravis: comparison of surgical approaches and prognostic analysis. *Chin Med J* 2013; **126**: 34-40.
- 12) Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **45**: e76-e88; discussion e88.
- 13) Ando T, Omasa M, Kondo T, et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **48**: 705-709; discussion 709.
- 14) Lee HS, Lee HS, Lee HE, et al. Predictive factors for myasthenic crisis after videoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2015; **52**: 216-220.

- 15) Zou J, Su C, Lun X, et al. Preoperative Anxiety in Patients With Myasthenia Gravis and Risk for Myasthenic Crisis After Extended Transsternal Thymectomy: A CONSORT Study. *Medicine* 2016; **95**: e2828.
- 16) Kanai T, Uzawa A, Sato Y, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis. *Ann Neurol* 2017; **82**: 841-849.
- 17) 鯉沼俊貴, 布宮 伸, 和田政彦, ほか. 重症筋無力症に対する胸腺摘出術後筋無力性クリーゼの予測因子についての検討. *麻酔* 2012; **61**: 170-176.
- 18) Akaishi T, Motomura M, Shiraishi H, et al. Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2019; **407**: 116530.
- 19) 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.
- 20) Endo S, Yamaguchi T, Saito N, et al. Experience with programmed steroid treatment with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 1745-1750.
- 21) Kaneda H, Saito Y, Saito T, et al. Preoperative steroid therapy stabilizes postoperative respiratory conditions in myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 114-118.
- 22) Yamada Y, Yoshida S, Suzuki H, et al. Efficacy of perioperative high-dose prednisolone therapy during thymectomy in myasthenia gravis patients. *J Cardiothorac Surg* 2013; **8**: 226.
- 23) Tetsuka S, Fujimoto K, Ikeguchi K, et al. Preoperative high-dose steroid has a long-term beneficial effects for myasthenia gravis. *Neurol Res Int* 2013; **2013**: 709480.
- 24) Kataoka H, Kiriya T, Kawaguchi T, et al. Preoperative low-dose steroid can prevent respiratory insufficiency after thymectomy in generalized myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2014; **72**: 228-233.
- 25) Kobayashi Y, Fujii Y, Yano M, et al. Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: clinical experience and mechanism of action. *Cancer* 2006; **106**: 1901-1907.
- 26) Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, et al. Beneficial effect of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **53**: 2-7.
- 27) 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**: 1007-10.
- 28) Saeteng S, Tantraworasin A, Siwachat S, et al. Preoperative plasmapheresis for elective thymectomy in myasthenia patient: Is it necessary? *ISRN Neurol* 2013; **2013**: 238783.
- 29) Jensen P, Bril V. A comparison of effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as a preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; **9**: 352-355.
- 30) Alipour-Faz A, Shojael M, Peyvandi H, et al. A comparison between plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg* 2017; **117**: 245-249.
- 31) 日本呼吸器外科学会ガイドライン検討委員会. 重症筋無力症外科治療ガイドライン, 日本呼吸器外科学会ホームページ

Clinical Question 5-3-1

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-3 経口免疫療法

経口ステロイドをどのように使用するか

推奨

- MG に対する経口ステロイドの有効性を検証するランダム化比較試験 (RCT) はないが、標準的な免疫治療薬として広く受け入れられている (推奨提示 1B)。
- 通常、経口ステロイド療法は早期から開始され、長期にわたって継続される。
- 経口ステロイド療法には有効例 (responder) と、効果不良例 (poor-responder) が存在する。
- 免疫治療開始早期からの低用量経口ステロイド療法は治療目標の達成を促進する (推奨提示 1B)。
- 漸増・漸減による高用量経口ステロイド療法は効果発現に時間を要し、長期連用による有害事象が問題となる (推奨提示 1B)。

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 症例にプレドニゾロン 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²⁾が、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⁾。最近の大規模コホートによる疫学的研究でも、MG の治療には経口ステロイドを中心とした免疫抑制が長期間にわたって続けられている現状が明らかになっている³⁾。そのため、経口ステロイドの長期連用による多様な副作用によって患者 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、他の免疫治療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低用量経口ステロイド療法の有効性が証明されてきている^{4,5)}。

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⁶⁾。

2015年、本邦の多施設共同研究によって、経口ステロイドの効果有効例 (responder) と効果不良例 (poor-responder) の存在が示され、経口ステロイドの増量や投与期間の延長が必ずしも良好な治療成績に結びついていないことが明らかになった⁷⁾。後続の多施設共同研究では、本邦の治療目標である MM-5mg を達成するための最も重要な要因が「経口プレドニゾン少量投与」であり、治療開始1~2年に MM-5mg を達成するための正の独立因子であることが明らかとなった。この報告では「経口プレドニゾン少量投与」の目安が提案されており、経口プレドニゾンの上限は多くても 15~20mg/日くらいまでで、20mg/日まで投与したとしても3ヵ月以内とされている⁸⁾。さらにこの研究では、経口ステロイドの内服量にかかわらず、「治療開始6ヵ月以内の IVMP (ステロイドパルス療法)/PP (血漿浄化療法)/IVIg (免疫グロブリン静注療法) の併用 (CQ 5-1-2 を参照)」や「治療開始6ヵ月以内のカルシニューリン阻害薬併用 (CQ 5-3-2 を参照)」が2ないし3年後以降に MM-5mg を達成するための正の独立因子であるという多変量解析の結果が示されている。

経口ステロイドの投与を開始する際には、初期増悪に注意が必要である。最近の研究によると、多変量解析によって胸腺腫関連 MG、早期発症 MG、40mg/日以上の高用量プレドニゾンの3点が初期増悪の危険因子として検出されている⁹⁾。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

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。本邦で使用されている主なステロイドは、経口薬ではプレドニゾンであり、点滴によるパルス療法 (IVMP) 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漿浄化療法 (PP) 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って出現率が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¹⁰⁾。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。

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) Pedersen EG, Hallas J, Pottgard A, et al. Oral Immunosuppressive Treatment of Myasthenia Gravis in Denmark: A Nationwide Drug Utilization Study, 1996-2013. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; **123**: 486-493.
- 4) 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.
- 5) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 6) Bal Belo CA, Leite GB, Fontana MD, et al. New evidence for presynaptic action of prednisolone at neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002; **26**: 37-43.
- 7) Imai T, Suzuki S, Tsuda E, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 692-696.
- 8) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 513-517.
- 9) Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N, et al. Predictive score for oral corticosteroid-induced initial worsening of seropositive generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019; **396**: 8-11.
- 10) 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.

非ステロイド免疫抑制薬をどのように使用するか

推奨

- 本邦で使用する非ステロイド免疫抑制薬は、2 種類のカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）である。
- 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（**推奨提示 1B**）。
- カルシニューリン阻害薬使用時には、適宜薬剤血中濃度を測定し、副作用に注意する（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

本邦で 사용할 ことができる非ステロイド性免疫抑制薬は 2 種類のカルシニューリン阻害薬、すなわちシクロスポリンとタクロリムスである。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。カルシニューリン阻害薬には共通の副作用とそれぞれに特徴的な副作用があり、血中濃度のモニタリングが必要になる。

解説・エビデンス

MG でのシクロスポリンまたはタクロリムスのランダム化比較試験 (RCT) は少ない。シクロスポリンをステロイドと併用することで、胸腺摘除後の MG 患者の筋力改善と AChR 抗体価の低下をみたという報告が 1993 年になされた¹⁾。本研究は、39 例の MG 患者をシクロスポリン投与群とプラセボ群に分け、6 ヶ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 抗体価、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使用量、グループごとの治療成功例数があげられている。結果的にシクロスポリン群は筋力の改善と AChR 抗体価の低下があったが、ステロイド減量効果はみられなかった。その他のエビデンスレベルの研究報告も横断研究やケースシリーズでなされている²⁻⁴⁾。タクロリムスに関する RCT は 2 報あり、1 報は 2011 年に本邦から報告されている⁵⁾。経口プレドニゾン (10~20 mg/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、治療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。もう 1 報は 2017 年に中国から報告された⁶⁾。高用量経口ステロイドに対する

治療抵抗性 MG 82 例に対し、タクロリムス (3mg) 群とプラセボ群に二重盲検下でランダムに割り付け、24 週間後の各スコアや重症度の変化を検討した試験である。その結果、主要評価項目である QMG および副次評価項目である MG-ADL スケールやステロイド使用量には両群に有意差を認めなかったが、post-hoc 解析で QMG スコア 4 点以上の改善を認めた患者数が、タクロリムス群に有意に多かった。これら RCT 2 報を含めた 25 報 633 例のメタ解析の報告⁷⁾では、タクロリムスによって経口ステロイドの減量、QMG や MG-ADL の改善、AChR 抗体価の低下が認められた。なお、シクロスポリンとタクロリムスを対比した RCT の報告はないが、ネットワークメタ解析の結果が 2018 年に報告された⁸⁾。2 種類のカルシニューリン阻害薬だけではなく、他の免疫抑制薬や分子標的治療薬を含めた解析ではあるが、QMG スコアの改善において、シクロスポリンがタクロリムスを上回った。しかし副作用の頻度においてもシクロスポリンがタクロリムスを上回り、タクロリムスが広く MG に使用しやすい薬剤であると結論づけている。

カルシニューリン阻害薬は発症早期から使用したほうが効果が高いと考えられている⁹⁾。本邦では 2012 年に 11 施設 (Japan MG Registry Group) での大規模調査がなされた¹⁰⁾。515 例の MG 患者を後方視に検討し、312 例がカルシニューリン阻害薬を使用、203 例が未使用であった。カルシニューリン阻害薬使用群の特徴として、MGFA 分類や QMG スコアで重症、MG composite スケールが高値であり、経口ステロイド使用量が多いといった、より重症例で使用される傾向があり、MG 全体の解析ではカルシニューリン阻害薬非併用群と比較して治療後のステロイド減量効果や各スコアでは明らかな有効性を示せなかったが、EOMG、LOMG および TAMG の 3 群に分けて比較した場合に、カルシニューリン阻害薬使用 LOMG では PSL 5mg-MM or better 達成率が高かった。したがって、LOMG ではより積極的にカルシニューリン阻害薬の使用を考慮する。

MG 患者の場合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。また、カルシニューリン阻害薬の投与量は、臓器移植に比較して少ないため、副作用の発現は軽微であると考えられる。しかしながら、どのような副作用が起こりうるのかを把握し、その発見を心がけることは重要である。まずグレープフルーツ (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。免疫抑制薬では発がん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¹¹⁾。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、高血圧、腎機能障害、頻度は多くないが下痢が知られている。肝炎ウイルスの再活性化が起こることもあるので、患者の疾患背景には十分な注意を要する。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。薬剤別には、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²⁾、タクロリムスでは筋痙攣や脱毛が起こりやすい。しかし、これまでの MG を対象としたカルシニューリン阻害薬に関する報告では、投与を中止するほどの重篤な副作用は起こっていない^{1,5)}。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。また、わが国では両薬とも使用にあたっては、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おり、腎機能障害や血圧の定期的なモニタリングも重要である。

なお、添付文書に記載されている「効能または効果」に関して、シクロスポリンは「全身型 MG (胸腺摘除後の治療において、ステロイドの投与が効果不十分、また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。タクロリムス3mg/日では血中濃度が副作用発現危険域の10 μ g/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特に投与初期にはチェックすることが必要である。

文献

- 1) Tinndall 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) Lavaric D, Vujic A, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005; **111**: 247-252.
- 3) Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 1997; **244**: 542-547.
- 4) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Two-year treatment with cyclosporine microemulsion for responder myasthenia gravis patients. *Eur Neurol* 2010; **64**: 186-190.
- 5) 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.
- 6) Zhou L, Liu W, Li W, et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in the patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; **10**: 315-325.
- 7) Wang L, Xi J, Zhang S, et al. Effectiveness and safety of tacrolimus therapy for myasthenia gravis: a single arm meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2019; **63**: 160-167.
- 8) Wang L, Huan X, Xi JY, et al. Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* 2019; **25**: 647-658.
- 9) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 212-218.
- 10) Utsugisawa K, Nagane Y, Imai T, et al. Treatment of myasthenia gravis patients with calcineurin inhibitors in Japan: a retrospective analysis of outcomes. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015; **6**: 195-200.
- 11) 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.

Clinical Question 5-4

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-4 メチルプレドニゾン静脈内投与

メチルプレドニゾン静脈内投与（ステロイドパルス）をどのように行うか

推奨

- 全身型 MG に対しメチルプレドニゾン静脈内投与（ステロイドパルス）は有効である（**推奨提示 1B**）が、一過性初期増悪（多くは投与翌日から 2～5 日間）を伴うため、投与には注意と工夫を要する（「推奨を臨床に用いる際の注意点」参照）（**推奨提示 1C**）。
- 間欠的に繰り返すメチルプレドニゾン静脈内投与は MG 症状を改善し、かつ経口ステロイド必要量を減じ、ステロイドの副作用は軽減される（**推奨提示 1B**）。
- 血漿浄化療法直後や免疫グロブリン静注療法（IVIg）後のメチルプレドニゾン静脈内投与では初期増悪は比較的軽い（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

メチルプレドニゾン静脈内投与（ステロイドパルス）は、効果発現が早く有効性が高い。また、長期的副作用は極めて軽い¹⁻³⁾。MG 治療においては、投与後の初期増悪が目立つ点が欠点であるが、初期増悪は翌日から 2～5 日間と短期間であることが多い^{2,3)}。投与日から翌日の不眠、のぼせ感がみられることがある。初期増悪をうまく克服、あるいはやり過ごすことができれば、メチルプレドニゾン静脈内投与は簡便で有効性の高い治療である。

解説・エビデンス

MG に対するステロイド療法全般において、ランダム化比較試験（RCT）により有効性が示されているのはメチルプレドニゾン静脈内投与のみである^{1,2)}。メチルプレドニゾン静脈内投与は有効性/有害性バランスの点で経口ステロイドに勝る可能性がある¹⁻³⁾。血漿浄化療法直後のメチルプレドニゾン静脈内投与では初期増悪は比較的軽い^{4,5)}。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

全身型 MG 治療において、メチルプレドニゾン静脈内投与を安全に施行するためには、初期増悪のレベルを予測する必要がある。したがって、豊富な治療経験が必要であり、経験の乏しい医師は必ず経験豊富な医師の指導のもとに行う。ステロイドパルス療法は通常、メチルプレドニゾン 1,000mg/日の静注 3 日間であるが、MG 治療においては初期増悪による危険性に応じ、様々なバリエーションがあってもよい。原則として入院のうえ、行う。メチルプレドニゾン 1,000mg/日の静注 3 回（クリーゼの危険がなければ連続で）を投与量/1～2 週の上限とする。治療経験が少ない医師の場合や初期増悪による危険性が予想される場合、メチルプレドニゾ

ン 500mg/日の静注を1～2回から始める。

(注1) 全身型 MG 例に対する最初の治療として、いきなりメチルプレドニゾロン静脈内投与を行ってはいけない。初期増悪によるクリーゼの危険性がある。通常 5～10mg/日のプレドニゾロン服用後、さらにはカルシニューリン阻害薬も併用してから行うのが望ましい。

(注2) MGFA Ⅲ以上の例、球症状のある例では、不用意に行うと初期増悪によるクリーゼの危険性がある。①投与量を通常の 1,000mg ではなく 500mg に減じて行う、②3日間連続ではなく単回投与でいったん 2～5日間経過観察する、③血漿浄化療法直後や免疫グロブリン静注療法 (IVIg) 投与 1～2週間後の併用とする、などの工夫が必要。

(注3) 球症状が強く嚥下障害のある例では、不用意に行うとクリーゼの危険性が高い。クリーゼへの対処を準備し、患者に十分な説明をしたうえで行う。プレドニゾロンを静注で 20mg/日まで増量したあと (すでに ≥ 20 mg/日内服している場合を除く)、血漿浄化療法直後に併用し、初回は 500mg 単回投与とし 2～5日間、経過観察する。クリーゼを回避できた場合、5～7日間隔で併用療法を繰り返す。球症状改善に伴い、メチルプレドニゾロン投与量、投与回数を増やしてもよい。

文献

- 1) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD002828.
- 2) Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. Acta Neurol Scand 1998; 97: 370-373.
- 3) Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. Arch Neurol 1985; 42: 1149-1153.
- 4) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. Eur Neurol 2011; 65: 16-22.
- 5) Munakata R, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. Eur Neurol 2002; 48: 115-117.

Clinical Question 5-5

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-5 免疫グロブリン静注療法

免疫グロブリン静注療法をどのように行うか

推奨

- IVIg は中等症あるいは重症の MG に有効である。軽症あるいは眼筋型 MG に対する効果は明らかではない (推奨提示 1A)。
- IVIg は増悪した MG 症状を血漿浄化療法と同等レベルに改善する。長期効果に関するエビデンスはない (推奨提示 1A)。
- 0.4g/kg/日を 1 日投与量とし、5 日間の連続投与を標準とする。投与速度は添付文書を参照のうえ、遵守する (推奨提示 1B)。
- IVIg は血液粘度を上昇させるため、心・脳血管系の合併症など症例ごとの全身状態に配慮して、投与量や投与速度を調節する (推奨提示 1B)。
- IVIg は血漿浄化療法に比し高齢患者や循環動態の不安定な患者の症状改善に有用である (推奨提示 1C)。
- IVIg は外来でも安全に使用できることが多い (推奨提示 1C)。

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 (献血ヴェノグロブリン®IH 静注®) が保険適用を取得している。MG に対する IVIg の作用機序は、神経筋接合部シナプス後膜における自己抗体との競合や補体カスケード抑制と推定されているが¹⁾、作用機序の詳細には不明な点も多い。自己抗体の作用を抑制するという目的では、自己抗体を除去する血漿浄化療法は理解しやすい治療法であり、しばしば IVIg とは有効性が比較されてきた^{2,3)}。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⁴⁾、血漿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^{1,2)}。IVIg と血漿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漿浄化よりも施行しやすいというメリットがある。IVIg には施行者に特別な技能や経験集積の必要が少なく、外来においても安全に施行されうる。

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 では静脈注射製剤を治療に用いるが、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。

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⁵⁾。そのなかで、IVIgはMGの急性増悪時に有効であり、その効果は血漿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。ただし、長期効果に関するエビデンスが不足していると考えている。

プラセボ対照RCTは3編が報告されている。Zinman らは、急性増悪期のMG患者51例をIVIg投与群24例とプラセボ群27例に分け、治療前、14日後、28日後にQMG、MG compositeで評価した⁶⁾。IVIg群では、投与後14日時点でQMGの有意な改善がみられ、その効果は28日後まで持続したことから、IVIgが増悪時の治療に有効であると結論している。ただし、眼筋型MGや軽症全身型MG（QMG 10.5以下）では明らかな改善が検出できなかったため、IVIgは中等症以上の全身型MGに有効とした。

IVIgは血漿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^{7,8)}。Barth らは84例の中等症から重症のMG症例をIVIg投与群（40例）と血漿浄化療法群（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⁷⁾。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%、血漿浄化療法で65%であり、その効果の持続期間も同等であった。Gajdos らは増悪期のMG 87例を血漿浄化療法群（41例）、IVIg 3日間群（23例）、IVIg 5日間群（23例）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、0.4g/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している⁸⁾。しかし、長期的な効果については論じていない。2010～2011年には、メタアナリシスの結果が報告されているが、増悪時のMG症状改善についてIVIgと血漿浄化療法の効果は同等であり^{9,10)}、さらに、IVIgは血漿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増悪時治療にIVIgを推奨している¹¹⁾。

胸腺摘除術期におけるIVIgの有用性に関するRCTはない。Jensen らは105例の胸腺摘除術施行患者から術前にimmunomodulation therapyを受けていた43例を抽出し、IVIg単独投与群9例と、MGの重症度、性別、年齢をマッチさせた血漿浄化療法群9例を比較した¹²⁾。IVIgは血漿浄化療法と同様に、術期の臨床症状の改善、術後合併症の軽減、入院期間の短縮および術後死亡率の低下に有用であると結論している。それ以前に、胸腺摘除術前にIVIg 0.4g/kg/日を5日間投与することによって術後の合併症を軽減できるとするケースシリーズの報告が2編ある^{13,14)}。

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%）、悪心（3.2%）などがみられているが³⁾、症例報告やケースシリーズなどの記述研究では、血漿浄化療法に比べてIVIgのほうが有害事象は少ないと報告されている¹⁵⁾。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⁶⁾。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リスクを考慮しながら、投与量や投与速度を調節していく必要がある³⁾。投与速度は有害事象発症と密接な関連があり、特に初回投与速度には注意を要する。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。MG を含めた免疫性神経疾患に対して外来で IVIg を施行した報告では、頭痛をはじめとした副作用が 16.9% にみられたがほとんどが軽微なものであり安全に施行できたと記述されている¹⁶⁾。

文献

- 1) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; **291**: 2367-2375.
- 2) Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; **21** (Suppl 1): S57-S107.
- 3) 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.
- 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* 2008; **11**: 227-231.
- 5) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002277.
- 6) Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; **68**: 837-841.
- 7) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; **76**: 2017-2023.
- 8) 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.
- 9) Gilhus NE. Neuromuscular disease: acute treatment for myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol* 2011; **7**: 132-134.
- 10) Miller RG, Barohn RJ, Dubinsky R. Expanding the evidence base for therapeutics in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; **68**: 776-777.
- 11) Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; **68**: 797-805.
- 12) Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; **9**: 352-355.
- 13) Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003; **23**: 191-198.
- 14) Huang CS, Hsu HS, Kao KP, et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2003; **108**: 136-138.
- 15) Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; **24**: 41-48.
- 16) Waheed W, Ayer GA, Jadoo CL, et al. Safety of intravenous immune globulin in an outpatient setting for patients with neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 528-537.

Clinical Question 5-6

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針／5-6 血漿浄化療法

血漿浄化療法をどのように行うか

推奨

- MG に対して血漿浄化療法は有効である (推奨提示 1B)。
- 血漿浄化療法は長期的な有効性は証明されておらず、ステロイドパルスなどの免疫後療法と組み合わせて行う (推奨提示 1B)。
- MG では単純血漿交換法 (plasma exchange : PE), 二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP), 免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP) が行われ、それぞれ同等の効果がある (推奨提示 1C)。
- MuSK 抗体陽性 MG では PE が推奨される (推奨提示 1C)。

解説・エビデンス^{1, 2)}

MG における血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) は、循環血漿中の AChR 抗体, MuSK 抗体などの病因物質を除去することにより、速やかに臨床症状を改善する目的で行われる。

「MG 症状増悪、特に急性増悪 (クリーゼ)、胸腺摘除術前、および胸腺摘除術やステロイド、免疫抑制薬などの治療に対して十分奏効しない場合」が適用となる。わが国での保険適用は「発症後 5 年以内で重篤な症状悪化傾向のある場合、または胸腺摘除術やステロイドに対して十分奏効しない場合に限り、一連につき月 7 回を限度として 3 月間に限って算定する」とされているが、適用および施行回数に関する明確な根拠はない。

現在行われている血漿浄化療法には以下のものがある³⁾。

①単純血漿交換法 (血漿交換) (plasma exchange : PE)

本法は血球成分と血漿を分離し、分離した血漿成分を破棄するが、多くの場合は凝固因子の補充が不要なため 5% アルブミンの使用が推奨される。また、選択的血漿分離器を用いた血漿交換は凝固因子を保持しながら抗体除去が可能であるため、PE での治療について使用され始めている。少数例での検討ではあるが MG に対して、その有用性について報告されている⁴⁾。

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二次膜で分子量の大きさで処理する方法であるが、アルブミンの喪失が多く、その補充が欠かせないため、IAPP に移行していった。

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 つの方法に比べて血漿成分の補充が少なく済み、血漿浄化療法のなかでは主流となった。MG ではトリプトファンをリガンドとした吸着カラムが保険適用となっている。

PP の効果は施行後 24 時間から数日以内にあらわれるが、2~4 週以上の長期にわたっては持続しない⁵⁾。PP 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。

PP の治療法別の効果は、PE、DFPP、IAPP と同等の効果が^{6,7)}、いずれかを選択する。しかし、PP の施行回数、血漿処理量などに関する具体的な検討は十分に行われていない。Yeh らは 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たが⁸⁾、Tripathi らは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なかった⁹⁾ としている。

PP の治療効果は免疫グロブリン静注療法 (IVIg) に匹敵する^{10,11)} とされている。QMG スコアが 10.5 点以上の中等度から重症の MG に対し、PE と IVIg 療法の 2 週後の有効性は、有効率が 65%、69% とほぼ同等と報告されているが¹²⁾、2 つの治療法の 4 週後の有効性は同等だが、1 週後、2 週後では PE の有効性が高いとの報告がある¹³⁾。また、MG クリーゼに対して行う血漿浄化療法は時期が早いほうが効果的である¹⁴⁾。

胸腺摘除術に先立って行った PP の有用性について言及されている。19 例の胸腺腫瘍合併 MG のうち 10 例に PP を行ったところ、術後の呼吸器装着を有意に回避できた¹⁵⁾ との報告や、胸腺摘除術術前に血漿浄化療法を行うと、術後 1 年間にクリーゼに陥る率が対照群 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「薬理学的寛解」にいたる率も有意に高く、術前に行う血漿浄化療法の有用性が報告されている¹⁶⁾。しかし、胸腺摘除術 86 例を術前血漿浄化療法施行群と非施行群の 2 群に分けた後方視的研究では、術後の抜管、術後合併症、28 日後の死亡率や入院期間に差はなく¹⁷⁾、術前治療に PE、IVIg 各 12 例ずつランダムに割り付けた検討では術後、挿管期間、手術時間について、IVIg のほうが PE より優っていた¹⁸⁾ (CQ 5-2-2 参照)。

その他、全身型 MG の治療早期により積極的に病勢を抑える「早期速効性治療戦略」(FFT) ではステロイドパルス療法、免疫抑制薬と組み合わせて用いられている (CQ 5-1-2 参照)。

MuSK 抗体は AChR 抗体と IgG のサブクラスが異なり、IgG4 が主体である。トリプトファン吸着カラムは IgG1 または IgG3 と相対的に強く吸着することから、MuSK 抗体陽性 MG、SNMG では、PE を考慮する (CQ 7-2 参照)。

血漿浄化療法の副作用・合併症としてカテーテル関連に起因するものとして出血、血栓、感染、気胸、空気塞栓などがあり、その予防のためカテーテルの長期留置は避ける。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³⁾。合併症の頻度は治療法により異なるが、PE では 16~20% との報告がある¹⁹⁾。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³⁾。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、ショック症状を惹起するので注意が必要である。ACE 阻害薬を服用中の患者にトリプトファン吸着カラムによるアフエレス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ので、ACE 阻害薬の服用中の患者は禁忌である。

文献

- 1) 日本神経学会「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会(編). 重症筋無力症診療ガイドライン 2014, 南江堂, 東京, 2014.
- 2) Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; **34**: 171-354.
- 3) 日本アフェレシス学会(編). アフェレシスマニュアル, 第3版, 秀潤社, 東京, 2010.
- 4) Ohkubo A, Okado T, Sakurasawa T, et al. Removal characteristics of immunoadsorption with the tryptophan-immobilized column using conventional and selective plasma separators in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 2019; **23**: 271-278.
- 5) Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; **22**: 106-175.
- 6) Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 1995; **45**: 338-344.
- 7) Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000; **247**: 510-513.
- 8) Yeh JH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in myasthenia gravis: analysis of clinical efficacy and prognostic parameters. *Acta Neurol Scand* 1999; **100**: 305-309.
- 9) 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.
- 10) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275.
- 11) Qureshi AI, Suri MF. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher* 2000; **4**: 280-286.
- 12) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; **76**: 2017-2023.
- 13) Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, et al. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001; **25**: 967-973.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Saeteng S, Tantraworasin A, Siwachat S, et al. Preoperative plasmapheresis for elective thymectomy in myasthenia patient: Is it necessary? *ISRN Neurol* 2013; **2013**: 238783.
- 18) Alipour-Faz A, Shojael M, Peyvandi H, et al. A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg* 2017; **117**: 245-249.
- 19) 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.

Clinical Question 5-7-1

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-7 分子標的治療薬

補体標的薬（エクリズマブなど）をどのように用いるか

推奨

- AChR 抗体陽性全身型 MG にエクリズマブは有効である。ただし、免疫グロブリン静注療法または血漿浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り使用を考慮する（推奨提示 1B）。
- エクリズマブ投与中は、髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が特に低下する可能性があるため、原則、エクリズマブ投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要がある（推奨提示 1B）。

背景・目的

エクリズマブは補体 C5 を標的としたヒト化モノクローナル抗体であり、C5 を阻害することで補体活性経路の最終産物である膜侵襲複合体 C5b-9 (membrane attack complex : MAC) の形成を阻害し、組織障害を抑制することが主な作用機序である。臨床的には補体介在性の血液疾患である発作性夜間血色素尿症に対して最初に実用化され¹⁾、その後、非典型溶血性尿毒症症候群に対しても同薬の適用が追加された²⁾。1970 年代後半に、エクリズマブを MG の臨床に応用するにあたり重要な研究結果が報告されている。MG 患者血清中における特異的な AChR 抗体の証明³⁾、MG 患者血清から得られた IgG による動物への疾患移送の成立⁴⁾ などによってヒトにおける AChR 抗体の病原性が確立された。その後、Lennon らは、シビレエイの発電器官由来 AChR をラットに免疫することで惹起される実験的重症筋無力症 (experimental autoimmune myasthenia gravis : EAMG) の動物モデルを用いた基礎研究で、抗補体作用を有するコブラ毒素によって処理したラットでは EAMG の発症が抑制されたなどの結果から、AChR 抗体が生体内で病原性を発揮するためには補体が重要な役割を果たしていることを報告した⁵⁾。その後、AChR 抗体は、補体の活性化作用を有する IgG1、3 サブクラスに属し、補体依存性に筋膜後シナプスの膜破壊をきたすことが証明され、現在はこの機序が AChR 抗体陽性 MG の病態に最も影響していると考えられている。

MG における抗 C5 モノクローナル抗体の有効性を EAMG モデル動物を用いて検討した研究が報告されている⁶⁾。EAMG 誘発処置を行う際に抗 C5 モノクローナル抗体を前投与した群では EAMG の発症が抑制され、前投与しなかった群は発症した。また、EAMG を誘発し筋力低下が観察された別の被験ラットを用いた検討で、24 時間後に抗 C5 モノクローナル抗体を投与しその後の筋力スコアを追跡したところ、筋力低下の進行が抑えられ、投与しなかった群では重症化したことが確認されている。さらに神経筋接合部で C9 の沈着が著明に減少したこと、神経筋接合部の構造破壊の防止、筋肉組織における炎症性細胞の浸潤低下がもたらされたことも確認されている。この研究により抗 C5 モノクローナル抗体による C5 阻害が、MG 患者に対する治療手段になりうることを示唆され、その後行われた臨床試験によりヒトにおける有効性が確認

されている。

解説・エビデンス

1) MG に対する有効性

エクリズマブの有効性を示した前向き試験が2つ報告されている。米国でヒト MG 患者に対するエクリズマブの第Ⅱ相、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験が行われ、有効性が確認された⁷⁾。本試験での良好な結果を受け、第Ⅲ相、多施設国際共同 RCT (REGAIN 試験) が企画され、本邦も参加し実施された⁸⁾。

対象は18歳以上の AChR 抗体陽性全身型 MG 125 例 (エクリズマブ群/プラセボ投与群 = 62 例/63 例) で、主な組み入れ基準は、1 年以上にわたり十分な症状のコントロールが得られず、2 種類以上の免疫抑制薬、または1種類以上の免疫抑制薬と年に4回以上の血漿交換療法または免疫グロブリン静注療法が無効、かつ MG-ADL 総スコアが6ポイント以上、MGFA 臨床分類がクラスⅡ～Ⅳの難治例と定められた。導入期は週1回のエクリズマブ 900 mg あるいはプラセボを4週目まで、5週目以降は維持期としてエクリズマブ 1,200 mg あるいはプラセボを26週目まで隔週で経静脈投与し、各 MG 評価尺度の変化量を観察するデザインである。

主要評価項目は26週における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量、副次評価項目は26週における QMG 総スコア、MG composite 総スコア、MG-QOL15 総スコアのベースラインからの変化量、レスキュー治療なしで、26週における MG-ADL 総スコアおよび QMG 総スコアがベースラインからそれぞれ3ポイント以上、5ポイント以上低下した患者の割合などに設定された。

この試験の主要評価項目では、レスキュー治療を必要とした患者を転帰不良患者とみなす設定としていたため、解析方法として Worst-Rank ANCOVA が選択された。この解析方法は、最善の治療結果から最悪の治療結果までを規定する基準を設定し、この基準に従って患者に順位をつけるものである。また、試験を中止した患者には中止理由を問わず全例に最悪順位をつけた。

その結果、主要評価項目はエクリズマブ群 -4.7 ポイント、プラセボ投与群 -2.8 ポイントとプラセボ群と比較してエクリズマブ群で症状が改善する傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった ($p=0.0698$)。一方、副次評価項目はすべての項目でプラセボ群に比してエクリズマブ群において統計学的に有意な低下が認められた。

この Worst-Rank 解析で用いた基準では、試験を中止した患者は7例で、すべてに中止理由を問わず最悪順位をつけていたため、中止した患者をより適切に取り扱うため、事後解析として新たな Worst-Rank 解析を実施した。その結果、主要評価項目はエクリズマブ群 -4.2 ポイント、プラセボ投与群 -2.3 ポイントと両群間に統計学的有意差を認めた ($p=0.0058$)。

以上の結果よりエクリズマブは難治性 AChR 抗体陽性全身型 MG に有効であることが示され、欧米について日本でも2017年12月に承認され、臨床現場で使用されている。

2) エクリズマブの適用について

わが国では AChR 抗体陽性で免疫グロブリン静注療法または血漿浄化療法による症状の管理が困難な難治性全身型 MG において保険適用が取得されている。高額薬剤であるので症例ごとに適用を十分検討して使用することが推奨される。

3) エクリズマブの副作用について

副作用として主なものは頭痛、下痢、上気道感染、悪心、鼻咽頭炎などであり、重大なものは髄膜炎菌感染症、infusion reaction が報告されている⁸⁾。REGAIN 試験では髄膜炎菌感染症は 1 例も認めず、その他、肝不全、慢性肝不全、肺塞栓それぞれ 1 例ずつ死亡例が確認されたが、エクリズマブとの因果関係はなかったと結論づけられている。MAC は、髄膜炎菌などの莢膜形成菌に対する免疫機能に関与している。エクリズマブは、前述のとおり、補体経路の最終産物の MAC の形成を抑制することから、エクリズマブ投与中は、髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が特に低下する可能性がある。そのため、緊急な治療を要する場合などを除いて、原則、エクリズマブ投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要がある。

文献

- 1) Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; **350**: 552-559.
- 2) Legendre C, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2169-2181.
- 3) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976; **26**: 1054-1059.
- 4) Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977; **296**: 125-131.
- 5) Lennon VA, Seybold ME, Lindstrom JM, et al. Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1978; **147**: 973-983.
- 6) Zhou Y, Gong B, Lin F. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. *J Immunol* 2007; **179**: 8562-8567.
- 7) Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; **48**: 76-84.
- 8) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.

CD20 標的薬（リツキシマブなど）をどのように用いるか

推奨

- MG に対するリツキシマブは全身型難治例（CQ 5-1-1 参照）に限り使用が考慮されるが、わが国では今のところ保険適用外である（推奨提示 2C）。

背景・目的

リツキシマブ（rituximab）はマウス・ヒトキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体で CD20 陽性リンパ球を特異的に傷害する製剤である。CD20 陽性の B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫の治療のため開発された¹⁾。近年になり免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎などの疾患にも保険適用となっている。現在までのところ、MG に対してわが国の保険適用はない。非 Hodgkin リンパ腫を合併した MG にリツキシマブを投与し、両疾患ともに改善した報告がされて以来²⁾、既存の治療に対して難治性や再発性を示す MG に対する投与例が蓄積され、多くのケースシリーズ後ろ向き研究^{3~10)} やオープンラベル試験^{11~13)} でその有効性が確認されてきた。リツキシマブ以外の CD20 標的薬（オフアツムマブ、オビヌツズマブなど）も MG に対して有効である可能性があるが¹⁴⁾、今後の症例の蓄積が待たれる。

解説・エビデンス

リツキシマブは MG に対して他の免疫治療と併用して投与されるため単剤での有効性は不明である。リツキシマブの有効性を他の治療法と比較した試験はない。AChR 抗体陽性例での有効性は数多く報告されている^{2~4, 7, 8, 11~13)}。しかし、第 II 相プラセボ対照試験ではリツキシマブを 6 ヶ月間隔で 1 回/週×4 週間投与を行い、開始 52 週後の一次エンドポイント（ベースラインからの経口副腎ステロイドの 75% 減量、MG composite の 2 点以上の改善）は達成されなかった¹⁵⁾。一方で、MuSK 抗体陽性例でのプラセボ対照前向き試験では有効性が報告された¹⁶⁾。近年のケースシリーズ後ろ向き研究（最大 28 症例⁸⁾）と前向きオープン試験の結果も踏まえ、現在までの知見をまとめる。

1) MG に対する有効性

リツキシマブの標的となる CD20 は B 細胞の成熟段階でみると、骨髄幹細胞と長寿命性形質細胞には発現を認めないが、プレ B 細胞から成熟活性化 B 細胞までほぼすべての B 細胞に発現している。リツキシマブ投与後の効果発現については、投与後数ヵ月から改善し始め、さらに月単位で改善していくという経過が多く^{4, 7, 11, 13)}、その結果として従来の治療（経口副腎ステロイドの投与量、血漿浄化療法や免疫グロブリン静注療法の必要頻度）の軽減がもたらされる^{3~8, 10~13, 16~18)}。

一方で数週間以内に改善する早期効果もある¹¹⁾。この早期効果発現に要する時間は長寿命性形質細胞の生存期間よりも短く、CD20 陽性の短寿命性形質細胞への作用効果と考えられている¹⁾。

リツキシマブは AChR 抗体陽性例に対するよりも、主に IgG4 アイソタイプである MuSK 抗体が陽性の例に有効性が高いことが確認されている^{3, 12, 19)}。IgG4 産生形質細胞は主に短寿命性であり、これが阻害されるためと考えられている^{12, 20)}。MuSK 抗体陽性例に対するプラセボ対照前向き盲検試験では、約 3 年半の観察期間において、筋無力症状と併用治療の両者を包含した臨床評価指標を一次エンドポイントとし、リツキシマブ投与群でその達成率が高いことが示された¹⁶⁾。AChR 抗体、MuSK 抗体の両者が陰性の double seronegative 例に対する投与でも症状の改善がみられている^{8, 11, 13)}。2000～2015 年の報告例のシステマティックレビューでは、リツキシマブ治療の高い有効性を予測する因子として MuSK 抗体陽性、重症度が低いこと、治療開始時の年齢が若いことなどがあげられている¹⁹⁾。また、リツキシマブ投与による効果発現には投与後のインターロイキン 10 産生性 B 細胞の増加⁵⁾ や制御性 T 細胞の増加¹⁷⁾ が関連するとも報告されている。

2) リツキシマブの適応について

AChR 抗体陽性の難治例では、補体 C5 阻害薬エクリズマブの投与がすでに承認され、制度上、エクリズマブがリツキシマブよりも優先的に用いられるものと考えられる。エクリズマブ無効の AChR 抗体陽性難治例や、double seronegative 例で血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法あるいはこれらの併用療法を繰り返しても難治性の場合、リツキシマブの投与が検討されるものと考えられる。MuSK 抗体陽性例ではリツキシマブの有効性から治療選択肢のひとつとして考慮される (CQ 7-2 参照)。

3) リツキシマブの投与法

MG に対するリツキシマブの確立した投与法はない。悪性リンパ腫に対する治療として行われる投与法に準じたものが多い。具体的にはリツキシマブ $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間間隔で 4～6 回点滴静注し、これを 1 クールとして数ヵ月から半年ごとに 1～5 クール行う^{3-8, 10-12)}。次いで多いのは $750\sim 1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を 2～4 週間間隔で 2 回点滴静注し、これを 1 クールとして数ヵ月から半年ごとに 1～5 クール行うといった方法である^{4, 6, 8, 13, 16)}。B 細胞を枯渇させるためには 600mg のリツキシマブで十分であり、1 回の投与で 6 ヶ月間、症状の改善が維持できたとする報告もある⁹⁾。リツキシマブの複数回の投与で速やかに B 細胞は低下し枯渇するが、リツキシマブ 4 回の投与後に枯渇していた B 細胞が 4～5 ヶ月後から再び観察されるようになる¹⁹⁾。再投与に関する明確な基準はないが、CD27 陽性メモリー B 細胞の再増加が症状再燃と関連し、リツキシマブを再投与する指標になりうるという報告もある⁶⁾。

4) リツキシマブの副作用、安全性

実際の投与で最も多い副作用は、infusion reaction である。リツキシマブ投与中から 24 時間以内に起こる発熱、頭痛、悪心、痒疹、発疹、咳、血管浮腫などである。予防としてリツキシマブ投与 30 分前に抗ヒスタミン薬と鎮痛薬の投与を行う。ステロイドを静脈内投与を行う場合もある⁴⁾。悪性リンパ腫の治療に対し投与した場合には腫瘍細胞の崩壊に伴う電解質異常による多臓器不全 (腫瘍崩壊症候群) が起こることがある。しかし、自己免疫疾患への投与ではリツキシマブによって傷害される総細胞数は少ないため、腫瘍崩壊症候群は起こりにくいと考えられる。

長期的な安全性としては、リツキシマブ投与後の数ヵ月持続する体液性免疫の抑制により、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）の発症、および重度の日和見感染を引き起こす可能性がある。そのためリツキシマブ投与前にはB型肝炎ウイルス関連の抗体値の評価は必須である。2000～2014年の報告例でのシステマティックレビューでは、リツキシマブ投与患者168人中7人（4.2%）に副作用がみられ、4人が感染症（带状疱疹1、ジアルジア症1、気管支炎1、肺炎1）、2人でB細胞枯渇の遷延、1人でリツキシマブ投与3回目に心不全が発症したと記録されているが、死亡例はなかった²¹⁾。投与開始から10年間の観察報告でも重篤な感染症の発症はなく¹⁸⁾、現在までのところMGに対する使用においてはPML発症の報告はない。

〔推奨を臨床に用いる際の注意点〕

リツキシマブはMGの治療において有効性および忍容性が確認されている薬剤である。既存の免疫治療の併用によっても十分な症状改善に乏しい場合や、治療による副作用が著明で現行治療の続行が困難である場合（難治例、CQ 5-1-1 参照）では、リツキシマブの使用に倫理的問題は少ないと考えられる。しかし、リツキシマブのMGに対しての使用は保険適用外であるため、投与に際しては患者にリツキシマブ投与による利益と不利益に関して説明し、その内容を理解したうえでの同意、および所属施設内での倫理委員会の承認を得ることが必要である。

文献

- 1) Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 557-567.
- 2) Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2004; 77: 196-197.
- 3) Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201: 90-94.
- 4) Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis-experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 225-228.
- 5) Sun F, Ladha SS, Yang L, et al. Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; 49: 487-494.
- 6) Lebrun C, Bourg V, Bresch S, et al. Rosenthal-Allieri MA, Desnuelle C, et al. Therapeutic target of memory B cells depletion helps to tailor administration frequency of rituximab in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2016; 298: 79-81.
- 7) Robeson KR, Kumar A, Keung B, et al. Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody-positive myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 60-66.
- 8) Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, et al. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 251-258.
- 9) Jing S, Song Y, Song J, et al. Responsiveness to low-dose rituximab in refractory generalized myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2017; 311: 14-21.
- 10) Singh N, Goyal V. Rituximab as induction therapy in refractory myasthenia gravis: 18 month follow-up study. *J Neurol* 2019; 266: 1596-1600.
- 11) Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009; 16: 246-250.
- 12) Diaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189-193.
- 13) Anderson D, Phan C, Johnston WS, et al. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Annals of clinical and translational neurology*. 2016; 3: 552-555.
- 14) Russell A, Yaraskavitch M, Fok D, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in a patient with severe myasthenia gravis and chronic lymphocytic leukemia. *J Neuromuscul Dis* 2017; 4: 251-257.
- 15) Nowak R, Coffey C, Goldstein J. B cell targeted treatment in myasthenia gravis (BeatMG): a phase 2 trial of rituximab in myasthenia gravis: topline results. The American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, 2018.

- 16) Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
- 17) Catzola V, Battaglia A, Buzzonetti A, et al. Changes in regulatory T cells after rituximab in two patients with refractory myasthenia gravis. *J Neurol* 2013; **260**: 2163-2165.
- 18) Stieglbauer K, Pichler R, Topakian R. 10-year-outcomes after rituximab for myasthenia gravis: efficacy, safety, costs of in-hospital care, and impact on childbearing potential. *J Neurol Sci* 2017; **375**: 241-244.
- 19) Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 185-196.
- 20) Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 1755-1762.
- 21) Iorio R, Damato V, Alboini PE, et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2015; **262**: 1115-1119.

抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか

推奨

- 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る（推奨提示 1C）。
- 対症療法であり過量投与に注意し少量から開始する。長期の漫然とした投与を避け、疾患の改善がみられれば減量・中止する（推奨提示 1C）。
- 腹痛、下痢、流涎、発汗、徐脈、血圧低下などの副作用に注意する。特にコリン作動性クリーゼには十分注意が必要である（推奨提示 1C）。
- エドロホニウム塩化物（アンチレクス）は MG の診断に用いる（推奨提示 1C）。

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、免疫学的治療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

臨床的に効果は明らかであり、経口抗コリンエステラーゼ薬の MG に対する効果を検討した、プラセボ対照ランダム化比較試験は存在しない⁴⁾。ほとんどの例で有効だが、MuSK-MG など一部では効果不良や増悪がみられる。

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（ワゴスチグミン[®]注）と、診断用に使用される静注用のエドロホニウム塩化物（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 分前後で効果があらわれ、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あらわれやすい。

ジスチグミン臭化物は効果が弱く作用時間が長く、眼筋型などに使用される。高齢者ではコリン作動性クリーゼの報告もあり、より注意を要する。

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、経静脈投与が可能である。

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⁶⁾。筋痙攣をきたしたMG患者では、抗コリンエステラーゼ薬の投与量が多く、カルシニューリン阻害薬併用の割合が高かったとの報告がある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を交え使用する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* 2014; (10): 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) Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 691-701.
- 7) Masuda M, Utsumi H, Tanaka S, et al. Treatment of myasthenia gravis with high-dose Cholinesterase inhibitors and calcineurin inhibitors caused spontaneous muscle cramps in patients. *Clin Neuropharmacol* 2018; 41: 164-170.
- 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.

Clinical Question 5-9

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針/5-9 その他の免疫抑制薬

その他の免疫抑制薬（アザチオプリン，シクロホスファミド，ミコフェノール酸モフェチル，メトトレキセートなど）をどのように用いるか

推奨

- ステロイドやカルシニューリン阻害薬などによる治療では十分な効果が得られない症例においては、アザチオプリンやシクロホスファミドの投与を検討してもよい（保険適用外）（**推奨提示 2B**）。
- ミコフェノール酸モフェチル，メトトレキセートの有用性は十分には確立しておらず，慎重に検討のうえ投与を行う（保険適用外）（**推奨提示 2C**）。

背景・目的

アザチオプリン，シクロホスファミド，ミコフェノール酸モフェチル，メトトレキセートなどの免疫抑制薬は，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することや，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として，海外を中心に古くから使用されてきた。

これら薬剤の有効性についてのエビデンスは十分ではなく¹⁾，本邦において保険適用ではない。したがってこれらの薬剤の使用は，カルシニューリン阻害薬やエクリズマブが保険適用となった現在，ステロイドやカルシニューリン阻害薬などによる治療では十分な効果が得られない症例においてのみ考慮してもよいと考えられる。

使用に際しては，各薬剤で出現しやすい副作用に留意し，用量調整・定期的観察を行うことが必要である。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。

解説・エビデンス

1) アザチオプリン

本剤に関する RCT として，まず Palace ら²⁾ 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。アザチオプリンは初期投与量 50mg/日から増量し，最終的に 2.5mg/kg/日を投与している。試験開始後，2 年および 3 年でプレドニゾロン＋アザチオプリン群でプレドニゾロン投与量がより減量でき，アザチオプリンの有効性が示されたとしている。しかしながら MG 症状の改善は認められておらず，3 年間の観察期間を終了した患者が半数ほどであったといった問題がある。

他の RCT として，Bromberg ら³⁾ の報告があるが，アザチオプリン 5 例，プレドニゾロン 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 Group⁴⁾ 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。

また、効果が出現するまで 2～3 年が必要であるため、早期の効果発現を期待する場合は使用を勧められない。なお、MG でのアザチオプリン使用は、本邦では保険適用外である。

2) シクロホスファミド

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⁵⁾。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。なお、MG でのシクロホスファミド使用は、本邦では保険適用外である。

3) ミコフェノール酸モフェチル

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⁶⁻⁸⁾。その後、若干の有効性を示すレトロスペクティブスタディが公表されている⁹⁾。なお、MG でのミコフェノール酸モフェチル使用は、本邦では保険適用外である。

4) メトトレキサート

本剤に関する RCT の結果が 2016 年に報告された¹⁰⁾。20mg/週のメトトレキサート内服を 1 年間行ったが、主要評価項目の投与開始 4～12 ヶ月のステロイド総投与量の減量効果、二次評価項目の症状・ADL の改善ともに、プラセボ群と差を認めなかった。一方、単盲検ではあるが、本剤 17.5mg/週投与群とアザチオプリン投与群との比較では 10 ヶ月以降で有意なステロイド減量効果があったという報告がある¹¹⁾。なお、MG でのメトトレキサート使用は、本邦では保険適用外である。

各薬剤の主な副作用を以下に示す

	おもな副作用
アザチオプリン	血液学的異常（白血球減少、貧血、血小板減少）、消化器症状（悪心、食思不振、腹部の不快感）、肝機能障害（AST、ALT、 γ -GTP の上昇）
シクロホスファミド	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、二次性悪性腫瘍発生
ミコフェノール酸モフェチル	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
メトトレキサート	消化器症状（口内炎、下痢、食思不振）、肝障害、骨髄抑制、感染症、間質性肺炎

文献

- 1) Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD005224.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) The Muscle study group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; **78**: 394-399.
 - 7) 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.
 - 8) Meriggioli MN, Rowin J, Richman JC, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 494-499.
 - 9) 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.
 - 10) Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016; **87**: 57-64.
 - 11) Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; **11**: 97.

第 2 章 成人期発症 MG の治療

6. 成人期発症眼筋型 MG の 治療指針

Clinical Question 6-1

6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針

眼筋型 MG 治療の基本的な考え方は

推奨

- 眼筋型 MG の免疫療法についての確立したエビデンスはないが、有効と考えられている（**推奨提示 1C**）。
- 眼筋型から全身型への進展が発症 2 年以降に起こる頻度は少なく、発症 2 年の時点で眼筋型 MG と診断するのが妥当である（**推奨提示 1C**）。
- 全身型への進展阻止を目的とした早期からの免疫治療（特に過度の経口ステロイド）を行うことは推奨できない（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

MG 患者の約半数が眼瞼下垂や複視だけを呈する眼筋型 MG として発症する^{1,2)}。一般的に眼筋型 MG は全身型 MG に比べて軽症と位置づけられることが多いが、眼瞼下垂や複視は、日常生活における患者 QOL の障害は大きい³⁾。増加傾向にある late-onset MG では眼筋型 MG の頻度が高い⁴⁾。

MG に伴う眼症状の中心は眼瞼下垂と外眼筋麻痺（複視）があり、薬物療法として抗コリンエステラーゼ薬およびステロイドを中心とする免疫療法が中心であるが、その明確な基準は確立されていない^{1,2,5,6)}。眼筋型から全身型への進展を阻止する可能性については複数の研究者が検証しているが、有用なエビデンスとなるランダム化比較試験（RCT）は存在しない。

解説・エビデンス

眼筋型 MG の治療について明確なエビデンスのある報告はないが、経験上ステロイド療法の有効性が高いことが知られている^{1,2,5,6)}。眼筋型 MG に対する治療の効果についての後ろ向き研究によると、抗コリンエステラーゼ薬と経口ステロイド療法との比較では、眼瞼下垂に対する回復率がそれぞれ 50%と 86%、複視に対する有効性がそれぞれ 6.9%と 74%との報告されている⁷⁾。特に複視を伴う例では抗コリンエステラーゼ薬単独での治療は有効性が低いうえ、非可逆的な眼球運動障害を残さないためにもステロイドを中心とする免疫療法を考慮する。

MG 患者の約半数が眼筋型 MG として発症し、うち 50～60%の患者が発症 2 年以内に眼筋型から全身型 MG に進展するといわれている^{1,2,5)}。Grob らは眼筋型 MG の症状のピークは 70%で 1 年以内であり、20%の患者は 6 ヶ月以内に寛解すると報告している⁸⁾。また、全身型への進展はほとんどが 1 年以内で、1 年以上経過後の全身型への進展は 12%にとどまる。また、Bever らによると眼筋型から全身型へ進展した症例のうち 85%で全身型への進展は 2 年以内に起こっている⁹⁾。

Cochrane レビューと Neurology 誌の evidence-based レビューで、発症早期の免疫療法が眼筋型から全身型 MG への進展へ与える影響に関する論文を検証している^{1,2)}。眼筋型 MG における免疫療法の RCT として Mount らは 43 例の MG 患者をコードナンバーでランダムに割り振り、ACTH の投与（8 日間）の有無により、1 年後の眼症状について観察している¹⁰⁾。50 年前に行われた研究で、現在の免疫療法とは薬剤の種類や投与期間で大きく異なっている。

ケースコントロール研究あるいはコホート研究では免疫療法が眼筋型から全身型へ進展の抑制効果を報告している^{11~14)}。4 つの研究でコルチコステロイドが全身型へ進展の抑制効果を、うち 2 つの研究ではアザチオプリンについても検討している。すべての論文で免疫療法を行った群では行わなかった群に比べて、眼筋型から全身型への進展の危険度を下げることが報告している。適切な経過観察期間と対照群を有している点は評価できるが、治療による risk/benefit バランスを含めた、outcome の評価方法は不十分である。以上より早期からの免疫治療が眼筋型から全身型への進展を阻止する十分なエビデンスはない。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

眼筋型 MG に対する免疫療法については臨床症状と ADL や QOL、および抗コリンエステラーゼ薬への反応性などから総合的に判断すべきである。発症から 2 年経過すれば、眼筋型から全身型へ進展するリスクが低くなる。眼筋型から全身型への進展を阻止する目的で過度の免疫治療は推奨できない。

文献

- 1) Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD005081.
- 2) Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007; **68**: 2144-2149.
- 3) Suzuki S, Murai H, Imai T, et al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol 2014; **14**: 142.
- 4) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011; **305**: 97-102.
- 5) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2001; **11**: 208-216.
- 6) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. Neurology 2008; **71**: 1335-1341.
- 7) Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. Br J Ophthalmol 2005; **89**: 1330-1334.
- 8) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; **37**: 141-149.
- 9) Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS, et al. Prognosis of ocular myasthenia. Ann Neurol 1983; **14**: 516-519.
- 10) Mount FW. Corticotropin in treatment of ocular myasthenia: a controlled clinical trial. Arch Neurol 1964; **11**: 114-124.
- 11) Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; **62**: 156-162.
- 12) Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 2003; **60**: 243-248.
- 13) Mee J, Paine M, Byrne E, et al. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. J Neuroophthalmol 2003; **23**: 251-255.
- 14) Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, et al. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. J Neurol Sci 2004; **217**: 131-133.

Clinical Question 6-2

6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針

眼筋型 MG に対する免疫療法をどのように行うか

推奨

- 眼筋症状に経口ステロイドは有効である (推奨提示 1C)。
- 短期間での眼筋症状改善にはステロイドパルス療法が有効である (推奨提示 1C)。
- 症状のコントロールに中等量以上の経口ステロイドを要する場合、免疫抑制薬を併用し経口ステロイドの減量に努める (推奨提示 1C)。

背景・目的

眼筋型 MG への免疫療法は眼瞼下垂と複視の改善を目的に行われる。薬物治療は、抗コリンエステラーゼ薬で開始されるが、一定量を使用しても症状の十分な寛解が得られない場合は免疫治療を追加する。これまでに経口ステロイドの有効性が後ろ向き試験で報告されてきた^{1~4)}。近年、経口ステロイドの眼筋型 MG への有効性に関しランダム化比較試験 (RCT) が計画されたが、割り付け症例数はわずか経口ステロイド投与 6 例、プラセボ投与 5 例で終了となった⁵⁾。ステロイドパルス療法の有効性も報告されている^{6~9)}。良好な症状コントロールを得るために中等量以上の経口ステロイドが必要な場合には、免疫抑制薬を併用し経口ステロイドを減量する。経口ステロイドを用いない免疫抑制薬の単剤治療での有効性^{10,11)}も報告されている。

解説・エビデンス

眼筋型 MG に対し最も多く使用される抗コリンエステラーゼ薬はピリドスチグミンである。本邦では 60mg/日から開始し 180mg/日・分 3 まで増量ができる (海外では最大 450~480mg/日・分 4~5 まで使用される^{5,12)})。複視は眼瞼下垂よりも抗コリンエステラーゼ薬治療に抵抗性であり^{4,13)}、抗コリンエステラーゼ薬治療で症状が制御できないときは、免疫治療を追加する¹⁴⁾。眼筋症状に対する経口ステロイドの用量は報告によりプレドニゾロン 10~80mg/日と幅広い^{2~4,9,13)}。最近、中等量の経口ステロイドの有効性に関する RCT が計画されたが、割り付け症例数は計画 (合計 88 例) には遠く及ばずわずかステロイド投与 6 例、プラセボ投与 5 例で終了となり、報告された⁵⁾。抗コリンエステラーゼ薬治療に抵抗性の症状を持つ眼筋型 MG を無作為化し、ステロイド群はプレドニゾロン 10mg/隔日から投与を開始し、隔日投与から連日投与に移行させ、症状の改善の有無に合わせて最大 40mg/日まで増量を許可する計画であった。16 週間の観察で minimal manifestations (MM) の未達成率はプラセボ群 100% (5/5) に対しステロイド群で 17% (1/6) と有意差があったとしているが、16 週後の眼筋 QMG を詳しくみるとプラセボ群の 1 例は 0 点まで改善しており、またステロイド群の 2 例では 5 点以上の眼筋症状を残していた。この論文における MM の判定には疑問が残る。投与後平均 14 週間で MM を達成し、必要プレドニゾロン量は平均 15mg/日であった。この試験は割り付け数が極めて少なく、本ガイドライン委員

会はこの成功裏に終わったエビデンスの高い RCT とは評価しない。

経口ステロイドの増量に関してはプレドニゾロン 5～10mg/隔日から開始し、症状の改善するまで最大 40～60mg/隔日または 0.75mg/kg/隔日までを推奨するものがある¹²⁾。

ステロイドパルス療法も眼筋型 MG の治療の選択肢となる。抗コリンエステラーゼ薬や経口ステロイド治療（プレドニゾロン 30～60mg/隔日投与）に抵抗性を示す例や^{6,7)}、病期の長い例⁸⁾にも有効とされる。症状の改善は 1 ヶ月以内にみられ^{7,9)}、プレドニゾロン最大 10mg/日での治療との比較では、より早期から症状の改善がみられ寛解を導く⁹⁾。また、ステロイドパルス療法は経口ステロイドの長期使用よりも副作用が少ないことも利点である。投与はメチルプレドニゾロン 500～1,000mg/日の連日 3 日間での静脈注射を 1 クールとして、4～7 日開けて 3～5 クール行う^{6～8)}。1,000mg/日を月 1 回程度の間隔で繰り返す方法もある⁹⁾。試行回数は症状の改善度により決定し、通常は MM 達成後には経口ステロイドに切り替える。

ステロイドの減量は MM 達成時の用量を 1～2 ヶ月間維持したのち漸減する。2～3 ヶ月間の維持を推奨する指針もある¹²⁾。経口ステロイドは中等量（プレドニゾロン 15～20mg/日）でも 3 ヶ月以上使用する場合には副作用が懸念される。維持量としての経口ステロイドは長期的に副作用のない低用量（プレドニゾロン 5.0mg/日）を目標とする。ステロイド減量の過程で眼症状が再燃し目標量まで減量できないとき、免疫抑制薬を併用して減量する。アザチオプリン¹⁵⁾やタクロリムス¹⁶⁾にはステロイド減量効果が期待できるが、前者は本邦では MG への使用は保険適用外であり、かつ効果発現にも時間を要する。本邦では免疫抑制薬としてはタクロリムス 3mg/日、シクロスポリン 3～5mg/kg/日が使用される。

タクロリムスは免疫治療として単剤でも眼筋型 MG への効果を示す報告がある。抗コリンエステラーゼ薬治療に抵抗性の 4 例中 4 例¹⁰⁾、3 例中 2 例¹¹⁾ にタクロリムス 3mg/日の投与後、3 週間以内に効果発現がみられ、投与後 3 ヶ月後までには寛解している。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

眼筋型 MG に対するステロイド療法は有効であるが、経口ステロイドの漸増過程やステロイドパルス療法の際に初期増悪による一過性の症状の増悪が起こることがある。また、減量不十分な長期経口ステロイドは重大な患者 QOL (health-related quality of life) 阻害要因であることが繰り返して指摘されている。したがって長期の経口ステロイドは少量とする (CQ 5-1-1, CQ 5-3-1 参照)。発症早期や高齢者の眼筋型 MG は軽症全身型との鑑別が困難なこともあるため、高用量でのステロイドを使用する際には、MG 症状の変化を慎重に観察する必要がある。眼筋型 MG は late-onset MG に多い¹⁷⁾。高齢者ではステロイドの種々の副作用が出現しやすいことを念頭に置いた治療計画を立てることが望ましい。

文献

- 1) Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2).
- 2) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2001; 11: 208-216.
- 3) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. Neurology 2008; 71: 1335-1341.
- 4) Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. Br J Ophthalmol 2005; 89: 1330-1334.
- 5) Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthe-

- nia (EPITOME): a randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 363-369.
- 6) Komiyama A, Arai H, Kijima M, et al. Extraocular muscle responses to high dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 214-217.
 - 7) 栗本拓治, 西村雅史, 木村亜紀子, ほか. 眼筋型重症筋無力症に対するステロイドパルス療法. *あたらしい眼科* 2006; **23**: 121-123.
 - 8) 福元尚子, 本村政勝, 宮崎禎一郎, ほか. メチルプレドニゾン大量静注療法が著効した外眼筋麻痺を呈した重症筋無力症の3例. *神経眼科* 2015; **32**: 285-290.
 - 9) Ozawa Y, Uzawa A, Kanai T, et al. Efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone therapy for ocular myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019; **402**: 12-15.
 - 10) Yagi Y, Sanjo N, Yokota T, et al. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2013; **69**: 344.
 - 11) 藤田賢吾, 金子 鋭, 和手麗香, ほか. Tacrolimus 単独投与による重症筋無力症の初期免疫抑制治療. *神経治療* 2013; **30**: 453-457.
 - 12) Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015; **15**: 199-206.
 - 13) Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, et al. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996; **53**: 802-804.
 - 14) Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014; **21**: 687-693.
 - 15) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B; Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; **50**: 1778-1783.
 - 16) 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.
 - 17) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.

Clinical Question 6-3

6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針

眼筋型 MG に対する対症療法をどのように行うか

推奨

- 眼瞼下垂・複視の対症療法として抗コリンエステラーゼ薬が選択される場合が多いが、その効果は限定的で、満足いく効果が得られるのは眼筋型 MG の 20～50%程度にとどまる（推奨提示 1C）。
- 眼瞼下垂のみを呈する例、治療後、眼瞼下垂のみが残存する例に対し、ナファゾリン点眼による対症療法は有効である（推奨提示 1C）。
- 治療に反応せず、症状が固定している眼瞼下垂・複視に対し、外科的治療はオプションのひとつである（推奨提示 1C）。

背景・目的

MG では眼筋症状の頻度が最も高く、15%は全身症状を伴わない眼筋型として経過する^{1~4)}。全身型であっても治療後、軽度の眼筋症状のみが残存する場合も少なくない^{1~4)}。眼瞼下垂、複視は軽い症状と捉えられがちだが、日常生活に大きな支障をきたすため多くの患者は治療を必要とする⁵⁾。

眼筋型 MG、あるいは眼筋症状のみが残存する例に対する治療は確立していない^{2,6~8)}。対症療法として抗コリンエステラーゼ薬が選択される場合が多いが⁹⁾、眼筋型 MG に対するその効果は限定的とされ、ピリドスチグミン臭化物で満足いく治療効果が得られるのは 20～50%程度にとどまる^{2,10)}。複視は眼瞼下垂より抗コリンエステラーゼ薬の効果が得られにくい⁶⁾。経口ステロイドは抗コリンエステラーゼ薬より有効とされるが、有効性と有害性のバランスは不明である⁷⁾。眼筋症状のみに対して内服免疫治療薬の増量を躊躇する場合も多い。有効な対症療法が望まれる。

解説・エビデンス

眼筋型 MG に対するエビデンスレベルの高い臨床試験はなく、治療法は確立していない^{7,8)}。対症薬として抗コリンエステラーゼ薬の効果は十分ではない^{2,10)}。 α_2 アドレナリン受容体刺激薬であるナファゾリンの点眼液は、Müller 筋の収縮を増強することにより、一部の筋疾患や部分 Horner 症候群の眼瞼下垂を改善するとされる¹¹⁾。多施設共同研究では、MG 60 例の眼瞼下垂に対し、ナファゾリン点眼は 71.7%で有用であった¹¹⁾。

眼瞼下垂が治療に反応せず長期化し、すでに固定している場合、外科的治療により眼瞼の機能、容姿の問題を解決できる可能性がある。術後長期経過の検討や多数例での検討は少ないが^{12~15)}、わが国の多施設横断調査では、MG 患者連続例 676 例のうち 19 例で眼瞼下垂に対する外科的治

療が行われており、手術の満足度では11例(58%)が「大変満足」、4例(21%)が「満足」、4例(21%)が「不満」と回答している¹⁶⁾。「不満」とした4例のうち3例はMG診断前に手術が行われていた¹⁶⁾。症例選択、手術タイミング、術式、術者が適切であれば良好な治療効果が得られる¹²⁻¹⁶⁾。術後合併症として創部瘢痕、閉眼不能、角膜炎患、複視の悪化、眼瞼下垂再発が生じうる¹²⁻¹⁶⁾。

複視についても、長期化し内科的治療に反応が乏しく固定している場合、プリズム眼鏡、外眼筋手術などの対症療法が検討される^{17,18)}。しかし眼瞼下垂同様、多数例での系統的な検討は少ない^{17,18)}。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

眼筋型 MG では、抗コリンエステラーゼ薬で十分な効果の得られない症例が少なくないことを認識し、漫然投与を避け、有効性を確認したうえで継続する。

ナファゾリン点眼は、眼瞼下垂が軽症、中等症時に使用すると有効性が高く、重症時に使用した場合、有効率は大きく低下する。効果発現までの時間は15分以内が90%であり、効果持続時間は2時間以上が76%である¹¹⁾。ただし、閉塞隅角緑内障を合併する例に対しては禁忌である。また、MG に対する保険適用はない。

外科的治療は、内科的治療で改善が不十分なまま症状が固定している場合に限られる。手術の適応は、最終的には、高い専門技術を有する形成外科医、眼科医が決定する。

文献

- 1) Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987; **505**: 472-499.
- 2) Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, et al. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand* 1988; **77**: 31-35.
- 3) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1797-1810.
- 4) Oosterhuis HJGH. Myasthenia Gravis, Neurological Press, Groningen, 1997: p.18-25.
- 5) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2001; **11**: 208-216.
- 6) Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol* 2005; **89**: 1330-1334.
- 7) Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; **68**: 2144-2149.
- 8) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; **71**: 1335-1341.
- 9) Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008; **21**: 8-15.
- 10) Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **62**: 156-162.
- 11) Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Topical naphazoline in the treatment of myasthenic blepharoptosis. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 41-44.
- 12) Carter SR, Meecham WJ, Seiff SR. Silicone frontalis slings for the correction of blepharoptosis: indications and efficacy. *Ophthalmology* 1996; **103**: 623-630.
- 13) Bradley EA, Bartley GB, Chapman KL, et al. Surgical correction of blepharoptosis in patients with myasthenia gravis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001; **17**: 103-110.
- 14) Shimizu Y, Suzuki S, Nagasao T, et al. Surgical treatment for medically refractory myasthenic blepharoptosis. *Clin Ophthalmol* 2014; **8**: 1859-1867.
- 15) Litwin AS, Patel B, McNab AA, et al. Blepharoptosis surgery in patients with myasthenia gravis. *Br J Ophthalmol* 2015; **99**: 899-902.
- 16) Shimizu Y, Suzuki S, Utsugisawa K, et al. Is surgical intervention safe and effective in the treatment of

- myasthenic blepharoptosis? A multicenter survey in Japan. *Eur Neurol* 2014; **71**: 259-261.
- 17) Peragallo JH, Velez FG, Demer JL, et al. Long-term follow-up of strabismus surgery for patients with ocular myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2013; **33**: 40-44.
- 18) Park KA, Oh SY. Treatment for diplopia in patients with myasthenia gravis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; **251**: 895-901.

第 2 章 成人期発症 MG の治療

7. 病態ごとの治療と マネジメント

Clinical Question 7-1

7. 病態ごとの治療とマネジメント

後期発症 MG (g-LOMG) の治療をどのように行うか

推奨

- 後期発症 MG は、胸腺異常を合併しない AChR 抗体陽性の全身型 (generalized late-onset MG : g-LOMG) であり、早期発症 MG (generalized early-onset MG : g-EOMG) との発症年齢の境界はおよそ 50 歳である (CQ 3-3 参照)。
- g-LOMG は免疫治療に対する反応が良好であり、「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations レベル」に到達しやすい。しかし、胸腺摘除の有無にかかわらず、完全寛解は得られにくい。
- g-LOMG (非胸腺腫例) に対しては、胸腺摘除が first-line 治療ではない (推奨提示 1C)。

背景・目的

1990 年代以降、中年～高齢者での MG 発症率が増加し、若年者の発症率に比し高いことが、欧州から指摘され始めた^{1,2)}。2006 年に行われたわが国の臨床疫学調査でも MG 患者は増加しており、特に g-LOMG が増加していることが明らかとなっている³⁾。

胸腺腫の有無にかかわらず発症年齢で区別されている疫学的検討もあるが、g-LOMG/g-EOMG は通常、胸腺腫非合併 MG 例について分類される。g-LOMG/g-EOMG と大別する発症年齢カットオフを設ける場合、 $\geq / < 50$ 歳とするのが現在のところ一般的である。g-LOMG は、病態の活性化様式⁴⁾、HLA プロフィール⁵⁻⁷⁾に加え、臨床症状⁵⁻⁷⁾や免疫治療への反応の点^{6,8,9)}で g-EOMG とは異なる。

MG の長期完全寛解率は低いため、最近では既発症患者の高齢化も加わっている。MG 患者の年齢層は 20～30 年前から大きく変化し、いまや MG は中～高年患者が多数を占める疾患へと変わった。

解説・エビデンス

1) g-LOMG の臨床的特徴

横紋筋抗体 (titin 抗体, RyR 抗体, Kv1.4 抗体など) 陽性率は胸腺腫関連 MG で特に高いが、g-LOMG でもまれならず検出される^{5,6,10)}。g-EOMG では横紋筋抗体はほとんど検出されず、g-LOMG と g-EOMG の病態の相違を反映する。

g-LOMG の胸腺組織は通常、非 MG 例の退縮胸腺と差はない。g-LOMG に対し、胸腺摘除は first-line 治療ではない (CQ 5-2-1, CQ 3-3 参照)。

LOMG では眼筋型の頻度が高いとされてきたが^{3,7,11,12)}、新たな分類 (CQ 3-3 参照) では、眼筋型は独立した病型として扱う。胸腺異常が示唆されない AChR 抗体陽性の全身型、後期発症例、

すなわち g-LOMG が旧 LOMG の核心成分であった¹³⁾。免疫治療に対する反応は g-EOMG よりよい^{8, 9, 13~16)}。しかし、胸腺摘除の有無にかかわらず完全寛解にいたる例は極めて少ない^{6, 17)}。若年発症に比較して死亡率は高いとされるが、MG と関連しない合併症、治療薬の副作用などが影響している^{18~20)}。

高齢患者では身体的特徴や種々の合併症のために MG 症状の評価が困難な場合がある。診断の遅れや症状悪化の見落としが重症化につながる場合がありうるため注意が必要である。定量的な MG 評価スケールを定期的にチェックしておく必要がある。

2) g-LOMG の治療 (全身型)

g-LOMG の至適治療について指標となるエビデンスは今のところない。免疫治療に対する反応は良好な場合が多く、MG 治療における最初の到達目標、「経口プレドニゾン 5mg/日以下で minimal manifestations (MM) レベル」(CQ 5-1-1 参照)の到達率は、g-EOMG、胸腺腫関連 MG に比しよい^{15, 16)}。高齢者はステロイド副作用に脆弱であり、長期経口ステロイドは最小限とし、漸増漸減投与法による高用量経口ステロイド療法は極力避ける (CQ 5-1-1, CQ 5-3-1 参照)。

各治療法は以下を参照のこと。

- ・経口ステロイド (CQ 5-3-1 参照)
- ・メチルプレドニゾン静注内投与 (CQ 5-4 参照)
- ・血漿浄化療法 (CQ 5-6 参照)
- ・免疫グロブリン静注療法 (CQ 5-5 参照)
- ・カルシニューリン阻害薬 (CQ 5-3-2 参照)

文献

- 1) Vincent A, Clover L, Buckley C, et al; UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1105-1108.
- 2) Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005; **65**: 928-930.
- 3) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 4) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, et al. Antigen-specific T-cell activation in hyperplastic thymus in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007; **36**: 100-103.
- 5) Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999; **56**: 25-27.
- 6) Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann NY Acad Sci* 2008; **1132**: 238-243.
- 7) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011; **230**: 148-152.
- 8) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; **15**: 291-298.
- 9) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 212-218.
- 10) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; **66**: 1334-1338.
- 11) Zivković SA, Clemens PR, Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; **259**: 2167-2171.
- 12) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. *PLoS One* 2014; **9**: e106757.
- 13) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype. *BMC Neurol* 2016; **16**: 225.

- 14) Slesak G, Melms A, Gerneth F, et al. Late-onset myasthenia gravis: follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 777-780.
- 15) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 16) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 17) Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 1168-1171.
- 18) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; **48**: 1442-1448.
- 19) Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; **72**: 1548-1554.
- 20) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 475-490.

Clinical Question 7-2

7. 病態ごとの治療とマネジメント

MuSK 抗体陽性 MG (MuSK-MG) の治療をどのように行うか

推奨

- MuSK-MG は AChR-MG と比べて嚥下障害やクリーゼの頻度が高く、診断早期からステロイドと免疫抑制薬を併用し、増悪時は単純血漿交換療法や免疫グロブリン静注療法 (IVIg) を積極的に行う (推奨提示 1C)。
- 胸腺摘除術は臨床的改善と関連しないため、推奨しない (推奨提示 1C)。
- MuSK-MG では、抗コリンエステラーゼ薬が著効する例は AChR-MG に比べて少なく増悪例もある。したがって、その使用は慎重に検討するべきである (推奨提示 1C)。
- 本邦では保険適用外であるリツキシマブの有効性が確立している (推奨提示 2B)。

背景・目的

MG 患者の約 5% で MuSK 抗体が陽性となる^{1,2)}。MuSK 蛋白質は、神経終末から分泌される agrin が LRP4 に結合することでリン酸化が起こり、Dok7 の下流を動員し、AChR のクラスターリングを誘導するなど、神経筋接合部の形成と維持に深くかかわっている³⁾。MuSK 抗体は、補体系を活性化しない IgG4 サブクラスが主体である^{4,5)}。MuSK 抗体の作用機序については、① Fab アーム交換が行われた二重特異性 IgG4 抗体が MuSK に一価結合し、LRP4 との相互作用を阻害することで、AChR のクラスターリングを障害する⁶⁾、② MuSK 抗体が AChE/ColQ 複合体と MuSK 蛋白との結合を阻害する⁷⁾、などの機序が報告されている。

2001 年 Hoch ら⁸⁾ による報告以降、多くの臨床研究がなされ、臨床的特徴が確立されている。主な特徴は、①眼筋型はまれ、②球麻痺、頸部筋力低下、呼吸筋麻痺を主症状とし、AChR-MG と比較してクリーゼの頻度が高い、③顔面および舌筋の萎縮や、線維束性収縮を認めることがある、④胸腺腫を合併しない、などがあげられる^{3,5,9)}。

エドロホニウム試験は AChR-MG と比較して感度が低く、顔面、咽頭筋に強い線維束性収縮や腹部症状をきたすことがある¹⁰⁻¹²⁾。低頻度の反復神経刺激検査や単一筋線維筋電図の異常は四肢筋よりも頸部筋、顔面筋で検出されやすい傾向がある¹⁰⁾。ALS との鑑別に苦慮した報告もあり¹³⁾、MuSK-MG を疑う場合は顔面筋を含めた電気生理学的検査に加え、MuSK 抗体測定が必須である。MuSK 抗体測定は、2018 年より AChR 抗体陰性 MG の診断時に加え、診断後の経過観察の目的に保険適用になっている。

MuSK-MG の治療は一般的に AChR-MG に準じてなされるが、胸腺摘除術の効果や抗コリンエステラーゼ薬の効果、および血漿浄化療法の効果などに相違点がある。近年、欧米ではリツキシマブの有効性が確立しているが、本邦ではいまだ保険適用外である。早期診断と治療により、重症度や治療予後は以前より改善している一方、難治例や筋萎縮が残存するなどの予後不良例もみられる^{3,9)}。

解説・エビデンス

1) 胸腺摘除術

MuSK-MG では、ほぼ全例で胸腺腫の合併を認めず、胸腺の病理像については一部の胸腺過形成を除きほぼ正常であった^{10,14~17)}。また、MuSK 抗体価は胸腺摘除術後に低下しなかった¹⁸⁾。胸腺摘除術の有効性については、一部が最終的に寛解にいたったとする報告もあるが^{19,20)}、免疫抑制薬などの併用療法を受けており、胸腺摘除術そのものが有益であるというエビデンスはない^{1,3)}。胸腺摘除術を施行した群としなかった群とを比較した多施設共同の患者コホート研究²¹⁾では、胸腺摘除術がより大きな臨床的改善をもたらすことはないという報告している。以上より、MuSK-MG では胸腺摘除術は推奨されない。

2) 抗コリンエステラーゼ薬

MuSK-MG では抗コリンエステラーゼ薬の有効性が13~57%と AChR-MG に比べて低い^{1,10,12,14,20)}。唾液分泌亢進や消化器症状、線維束性収縮などのコリン作動性の副作用が多くみられ、コリン作動性クリーゼをきたした報告もあるため、その使用は慎重に検討する^{9,11,12)}。動物モデルを用いた研究では、ピリドスチグミンが横隔膜筋のシナプス伝達機能障害を増悪したとする報告がある²²⁾。

3) 経口ステロイドおよび免疫抑制薬

MuSK-MG では経口ステロイドが有効で、第一選択薬となる。まず経口ステロイドで治療を開始されるが、その多くで免疫抑制薬も併用されている^{1,10,14,20)}。AChR-MG と比較して維持ステロイド用量が多い傾向があり²³⁾、欧米ではアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリンなどが併用されている¹⁰⁾。難治例に対してはシクロホスファミドが有効であったとする報告がある²⁴⁾。本邦では多数例での検討は少ないが、経口ステロイドやステロイドパルス療法およびシクロスポリン、タクロリムスが有効と報告されている^{5,25)}。

4) 血漿浄化療法, IVIg

嚥下障害やクリーゼなどの症状増悪時に最も効果が期待できるのは血漿浄化療法であり、その効果は劇的かつ迅速であることが多い^{1,10,20)}。IVIg は血漿浄化療法に比べ、やや有効性が低い^{1,10,20)}が、他の治療法の効果が乏しい症例に IVIg が長期間の改善をもたらしたという報告もある²⁶⁾。血漿浄化療法では単純血漿交換療法や免疫吸着療法、二重膜濾過血漿交換療法、選択的血漿交換療法が保険適用になっているが、免疫吸着療法は単純血漿交換療法に比べやや効果が劣る²⁵⁾。

5) リツキシマブ

難治性の MuSK-MG に対する新しい治療法として、リツキシマブがあげられる^{27,28)}。57 例の MuSK-MG を対象としたメタ解析では、41 例 (72%) が MGFA-PIS で MM 以上を達成し、忍容性も高かった²⁹⁾。最近行われた多施設共同盲検試験でもその有効性が示されている³⁰⁾。重篤な副作用として進行性多巣性白質脳症を発症した報告³¹⁾がある。本邦では保険適用外である。

6) その他

対症療法として、3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP)³²⁾、エフェドリン、サルブタモール³³⁾ が有効であったという報告がある。

7) 予後

109 例の MuSK-MG における検討では、MGFA-PIS で CSR 8 例 (7%)、PR7 例 (6%)、59 例 (54%) が MM 以上を達成し、全体的な予後は AChR-MG と比較して悪くない。25 例に顔面筋の筋力低下や構音障害が残存し、18 例に顔面筋、舌の筋萎縮がみられたと報告されている¹⁰⁾。

文献

- 1) Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009; **5**: 53-64.
- 2) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 3) Morren J, Li Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 344-358.
- 4) McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; **55**: 580-584.
- 5) Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, et al. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 1029-1034.
- 6) Koneczny I, Stevens JA, De Rosa A, et al. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun* 2017; **77**: 104-115.
- 7) Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011; **77**: 1819-1826.
- 8) 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* 2001; **7**: 365-368.
- 9) Evoli A, Alboini PE, Damato V, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1412**: 82-89.
- 10) Gupthill 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.
- 11) Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, et al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology* 2005; **65**: 1508-1509.
- 12) 小西哲郎, 高坂雅之, 山川健太郎, ほか. 抗 MuSK 抗体陽性全身型重症筋無力症の抗コリンエステラーゼ薬の効果. *臨床神経学* 2009; **49**: 660-663.
- 13) Furuta N, Ishizawa K, Shibata M, et al. Anti-MuSK Antibody-positive Myasthenia Gravis Mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Intern Med* 2015; **54**: 2497-2501.
- 14) Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1132**: 76-83.
- 15) Leite MI, Ströbel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005; **57**: 444-448.
- 16) Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005; **64**: 536-538.
- 17) Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 1272-1276.
- 18) Bartocioni E, Scuderi F, Minicuci GM, et al. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006; **67**: 505-507.
- 19) Lavnic D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 1099-1102.
- 20) Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 370-374.
- 21) Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Thymectomy may not be associated with clinical

- improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; **59**: 404-410.
- 22) Morsch M, Reddel SW, Ghazanfari N, et al. Pyridostigmine but not 3,4-diaminopyridine exacerbates ACh receptor loss and myasthenia induced in mice by muscle-specific kinase autoantibody. *J Physiol* 2013; **591**: 2747-2762.
 - 23) Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; **68**: 609-611.
 - 24) Drachman DB, Adams RN, Hu R, et al. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1132**: 305-314.
 - 25) 本村政勝, 吉村俊朗, 白石裕一, 辻畑光宏. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症. *Clinical Neuroscience* 2008; **26**: 983-985.
 - 26) Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006; **247**: 239-241.
 - 27) Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006; **33**: 575-580.
 - 28) Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; **78**: 189-193.
 - 29) Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 185-196.
 - 30) Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
 - 31) Kanth KM, Solorzano GE, Goldman MD. PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. *Neurol Clin Pract* 2016; **6**: e17-e19.
 - 32) Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R. 3,4-Diaminopyridine may improve myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Neurology* 2016; **86**: 1070-1071.
 - 33) Haran M, Schattner A, Mate A, et al. Can a rare form of myasthenia gravis shed additional light on disease mechanisms? *Clin Neurol Neurosurg* 2013; **115**: 562-566.

Clinical Question 7-3

7. 病態ごとの治療とマネジメント

seronegative MG の治療をどのように行うか

推奨

- AChR 抗体と MuSK 抗体がともに陰性の MG (seronegative MG : SNMG) の治療は病原性自己抗体陽性 MG 症例の治療と大きな差異はない。
- SNMG では therapeutic diagnosis を兼ねて単純血漿交換療法が考慮される (推奨提示 1C)。

背景・目的

MuSK 抗体陽性の頻度については様々な報告がなされているが^{1~8)}、わが国の MG 全体の約 80~85% が AChR 抗体陽性で、約 5% が MuSK 抗体陽性である⁹⁾。残りの数%から十数%は両者が陰性であり^{1~10)}、いわゆる seronegative MG (SNMG) と分類される^{11~15)} (CQ 3-3 を参照)。この SNMG のなかには現行の AChR 抗体検査 (ラジオイムノアッセイ法) では検出が困難な AChR 抗体のほか、低親和性 AChR 抗体もしくは凝集性 AChR 抗体などとの関連が指摘される症例や未知の自己抗体の関与を否定できない症例が含まれるものと推測される^{16, 17)}。以下に SNMG に対するアプローチを紹介する。

解説・エビデンス

従来、AChR 抗体陰性かつ MuSK 抗体陰性の症例を SNMG と称しているが、特に眼筋型の SNMG に関しては現行の AChR 抗体検査 (ラジオイムノアッセイ法) において見逃されている AChR 抗体の亜型が潜在する可能性を念頭に置いた治療方針を検討する^{16, 18)}。全身型を呈する SNMG の治療は基本的には AChR 抗体陽性 MG の治療と大きな差異はない。臨床像や検査所見で SNMG が疑われれば therapeutic diagnosis を兼ねて単純血漿交換療法を考慮する。

文献

- 1) 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* 2001; 7: 365-368.
- 2) Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; 126: 2304-2311.
- 3) Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; 60: 1978-1980.
- 4) Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, et al. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. *Neurology* 2004; 62: 2131-2132.
- 5) Lee JY, Sung JJ, Cho JY, et al. MuSK antibody-positive, seronegative myasthenia gravis in Korea. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 353-355.
- 6) Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 417-418.

- 7) Kostera-Pruszczyk A, Kamińska A, Dutkiewicz M, et al. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 720-724.
- 8) Chang T, Gunaratne P, Gamage R, et al. MuSK-antibody-positive myasthenia gravis in a South Asian population. *J Neurol Sci* 2009; **284**: 33-35.
- 9) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 10) Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, et al. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 99-106.
- 11) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. *PLoS One* 2014; **9**: e106757.
- 12) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype. *BMC Neurol* 2016; **16**: 225.
- 13) 錫村明生, 本村政勝, 檜沢公明, ほか. Clinical Question 4-5 後期発症 MG (late-onset MG ; 50 歳以上発症) の臨床的特徴は. 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作成委員会 (編), 南江堂, 東京, 2014; p.38-40.
- 14) Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 1023-1036.
- 15) Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016; **12**: 259-268.
- 16) Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008; **131**: 1940-1952.
- 17) Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 642-649.
- 18) 錫村明生, 本村政勝, 檜沢公明, ほか. Clinical Question 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. 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作成委員会 (編), 南江堂, 東京, 2014; p.35-37.

Clinical Question 7-4

7. 病態ごとの治療とマネジメント

現状での LRP4 抗体陽性所見をどう考えるか

推奨

- MG, 特に seronegative MG においては LRP4 抗体測定を考慮する。

背景・目的

LRP4 抗体は LDL 受容体関連蛋白質 4 に対する自己抗体であり, AChR 抗体と MuSK 抗体に次ぐ病原性自己抗体として本邦より 2011 年に報告された¹⁾。これ以降, 海外諸国において様々な抗体測定法での追試がなされ, seronegative MG (SNMG) (CQ 3-3 を参照) における本抗体の陽性頻度, 測定方法ごとの LRP4 抗体陽性 MG の臨床像と治療反応性などが報告されている²⁻⁸⁾。

解説・エビデンス

LRP4 抗体は神経終末から分泌される agrin の LRP4 への結合を阻害することが証明されており, LRP4 抗体陽性 MG の病態機序として agrin/LRP4/MuSK シグナリングの障害が示唆される¹⁾。この抗体が MG でのシナプス後膜障害あるいは他の神経疾患での神経終末を含めた接合部障害にどのように関わっているか, どのような免疫病態を構成しているかはさらに検討が必要である^{1,9-11)}。この LRP4 抗体は筋萎縮性側索硬化症など他の神経疾患に関しても陽性症例が報告されている^{2,4,12,13)}。LRP4 抗体の疾患特異性に関して疑問が残る現状においては, 本抗体は病原性自己抗体とは断定できない¹⁴⁻¹⁶⁾。LRP4 抗体陽性の臨床的意義の解釈について今後議論を重ねる必要あり, 動物モデル作製も含めてより多角的な研究が求められる^{17,18)}。

SNMG における LRP4 抗体陽性の頻度, 多数例での臨床像や治療反応性に関する解析については異なる抗体測定法の元でなされている¹⁻⁸⁾。本抗体の陽性頻度については現時点で統一された見解はない。LRP4 抗体陽性 MG の治療はその臨床病型に応じて免疫治療を含む通常の MG 治療の導入を考慮すべきである(「成人期発症 MG の治療ガイド」参照)。LRP4 抗体測定は特に SNMG において推奨されるが, AChR 抗体陽性 MG もしくは MuSK 抗体陽性 MG の難治例においても LRP4 抗体測定を考慮する必要がある¹⁹⁾。

文献

- 1) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; **69**: 418-422.
- 2) Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to Lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; **69**: 445-451.
- 3) Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibodynegative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; **259**: 427-435.
- 4) Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical

- cal characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014; **52**: 139-145.
- 5) Marino M, Scuderi F, Samengo D, et al. Flow cytofluorimetric analysis of anti-LRP4 (LDL receptor-related protein 4) autoantibodies in Italian patients with myasthenia gravis. *PLoS One* 2015; **10**: e0135378.
- 6) Li Y, Zhang Y, Cai G, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in Chinese patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 938-942.
- 7) Park KH, Waters P, Woodhall M, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies in South Korea. *PLoS One* 2018; **13**: e0193723.
- 8) Bacchi S, Kramer P, Chalk C. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in double seronegative myasthenia gravis: A systemic review. *Can J Neurol Sci* 2018; **45**: 62-67.
- 9) Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev* 2013; **12**: 918-923.
- 10) Higuchi O. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 that is essential for the neuromuscular junction formation. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013; **4**: 216-219.
- 11) Koneczny I, Rennspiess D, Marcuse F, et al. Characterization of the thymus in Lrp4 myasthenia gravis: Four cases. *Autoimmun Rev* 2019; **18**: 50-55.
- 12) Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; **1**: 80-87.
- 13) Takahashi H, Noto YI, Makita N, et al. Myasthenic symptoms in anti-low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibody-seropositive amyotrophic lateral sclerosis: two case reports. *BMC Neurol* 2016; **16**: 229.
- 14) Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016; **12**: 259-268.
- 15) Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2570-2581.
- 16) Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; **5**: 30.
- 17) Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest* 2013; **123**: 5190-5202.
- 18) Mori S, Motohashi N, Takashima R, et al. Immunization of mice with LRP4 induces myasthenia similar to MuSK-associated myasthenia gravis. *Exp Neurol* 2017; **297**: 158-167.
- 19) Nakane S, Higuchi O, Takamatsu K, et al. Lipoprotein receptor-related protein 4 autoantibodies in myasthenia gravis: Where are we and where are we going? *Clin Exp Neuroimmunol* 2019; **10**: 79-84.

Clinical Question 7-5

7. 病態ごとの治療とマネジメント

クリーゼの回避と対処はどのように行うか（非侵襲的換気療法を含む）

推奨

- クリーゼの誘発因子として、感染症、手術侵襲、外傷、ヨード造影剤、免疫抑制薬の減量、精神的なストレス、薬剤などがある。
- クリーゼの誘因の除去を行い、患者の状態に合わせて周術期に追加治療を行うかを検討する。
- 急速に症状が増悪することがあるので気道確保の時期判断を誤らず、非侵襲的換気療法（non-invasive ventilation：NIV）や気管挿管を含めた全身管理を適切に行う。
- クリーゼの治療としては血漿浄化療法あるいは免疫グロブリン療法（IVIg）を行う（**推奨提示 1C**）。
- 中長期的な自己抗体産生を抑制するため、ステロイドや免疫抑制薬などでの免疫療法の構築について検討する（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

MG 患者が呼吸困難をきたして、急激に呼吸不全に陥り気管挿管が必要になった状態をクリーゼという。多くの場合、呼吸筋の筋力低下だけでなく、嚥下・構音障害などの球麻痺も伴う。わが国において MG の経過中にクリーゼを経験する症例は 9.1～14.8% 存在する^{1,2)}。クリーゼの治療としては、血漿浄化療法あるいは IVIg が有効である³⁾。

解説・エビデンス

クリーゼは一定の確率で発症するが、発症から 1 年以内の症例、球症状を呈する症例、胸腺腫合併例、併存疾患（糖尿病、高血圧、虚血性心疾患など）がある症例ではクリーゼをきたしやすいとされており、注意が必要である⁴⁻⁶⁾。また、MuSK 抗体陽性 MG では AChR 抗体陽性 MG よりも呼吸筋クリーゼをきたしやすいとされている⁷⁾。クリーゼ発症の誘因としては、気道感染症が最多で、その他、手術侵襲（胸腺摘除、心臓血管手術など）、免疫抑制薬の減量、過労、出産、薬剤、精神的なストレス^{8,9)}、ヨード造影剤に伴う急性増悪などが報告されており¹⁰⁾、これらの誘因を避けることは重要である。手術侵襲による術後クリーゼの発生は比較的頻度が高く、予測スコアが検討されている^{11,12)}。本邦では Kanai らが術直前における球症状の存在（1 点）、病悩期間 3 ヶ月未満（2 点）、肺活量 80% 未満（3 点）で点数をつけ、合計が 3 点以上である場合、感度 88.2%、特異度 83.3% で胸腺摘除術後クリーゼの予測が可能であると報告している¹¹⁾。術後クリーゼの発生は、術前のステロイド¹³⁾、血漿浄化療法¹⁴⁾、IVIg¹⁵⁾ などの免疫療法の導入により抑制できる可能性が示唆されており、リスクが高い症例については、術前に積極的に治療介入をすることが望まれる。また、MG 症状増悪だけではなく、創部疼痛のため深呼吸・咳嗽が

抑制されて、気道分泌物貯留・喀痰の排泄困難をきたして無気肺を合併することもあり、術後管理に留意が必要である。過労や感染によるクリーゼ誘因については患者指導により、リスクを軽減することが可能である。抗コリンエステラーゼ薬の投与量とクリーゼの発症の関連については一定した見解は出ていない^{11,16)}。コリン作動性クリーゼはまれであるが、過量の抗コリンエステラーゼ薬の投与によって生じる可能性があり、注意が必要である⁶⁾。クリーゼとなった状況では、抗コリンエステラーゼ薬投与のメリットはなく、気道分泌液の増加、不整脈や心筋梗塞発症のリスクになるため中止するべきである⁶⁾。

気管挿管、人工呼吸器管理は、肺活量 15mL/kg 以下を目安として開始する¹⁷⁾。高 CO₂ 血症が悪化する前に NIV を導入することで挿管、人工呼吸管理の長期化、肺合併症を回避し、ICU 入室期間および入院期間を短縮できるとする報告¹⁸⁾があるので、気道確保の時期・判断を誤らないように留意する。抜管後、呼吸不全がある場合、NIV を施行することで再挿管を避けられることもあるため、そのような場合には NIV の導入を検討する¹⁹⁾。

クリーゼの短期的な治療としては、病原性を有する自己抗体 (AChR 抗体、MuSK 抗体など) の除去・中和目的に血漿浄化療法あるいは IVIg を行う。一般には治療効果の発現がより速やかである血漿浄化が選択されることが多いが²⁰⁾、IVIg は身体的負担が血漿浄化療法よりも少なく、免疫抑制がないので、高齢者や小児、重症感染症合併例などで選択されることがある。なお、血漿浄化療法、IVIg の治療効果は一過性であるため、中長期的には自己抗体産生を抑制するためのステロイドや免疫抑制薬を用いた免疫療法の構築について検討する必要がある。

文献

- 1) Murai H, Yamashita N, Watanaabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 2) 長根百合子. 重症筋無力症 (MG) 患者の health-related quality of life (QOL) の現状と治療への提言. *臨床神経* 2013; **53**: 1299-1302.
- 3) Sanders DB, Wolfe GL, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 4) Khadiolkar SV, Chaudhari CR, Patil TR, et al. Once myasthenic, always myasthenic? observations on the behavior and prognosis of myasthenia gravis in a cohort of 100 patients. *Neurol India* 2014; **62**: 492-497.
- 5) Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci* 2014; **35**: 1109-1114.
- 6) Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005; **3**: 189-194.
- 7) Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014; **175**: 408-418.
- 8) Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; **48**: 1253-1260.
- 9) Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci* 2013; **34**: 911-917.
- 10) Rath J, Mauritz M, Zulehner G, et al. Iodinated contrast agents in patients with myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *J Neurol* 2017; **264**: 1209-1217.
- 11) Kanai T, Uzawa A, Sato Y, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis. *Ann Neurol* 2017; **82**: 841-849.
- 12) Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **45**: e76-e88; discussion e.
- 13) Yamada Y, Yoshida S, Suzuki H, et al. Efficacy of perioperative high-dose prednisolone therapy during thymectomy in myasthenia gravis patients. *J Cardiothorac Surg* 2013; **8**: 226.
- 14) 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.
- 15) Jensen P, Bril V. A comparison of effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as a preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; **9**: 352-355.
- 16) Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1980; **53**: 26-30.

- 17) Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004; **24**: 75-81.
- 18) Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008; **65**: 54-58.
- 19) Rabinstein AA. Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. *Curr Opin Crit Care* 2016; **22**: 94-99.
- 20) Dhawan PS, Goodman BP, Harper CM, et al. IVIG versus PLEX in the treatment of worsening myasthenia gravis: what is the evidence?: a critically appraised topic. *Neurologist* 2015; **19**: 145-148.

免疫チェックポイント阻害薬による MG をどのように取り扱うか

推奨

- 免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象として発症する MG の頻度は低いですが、急速に進行する重症例が多い。
- 免疫チェックポイント阻害薬による MG は血清クレアチンキナーゼの高値が特徴で筋炎あるいは心筋炎を合併する場合がある。
- 免疫チェックポイント阻害薬による MG の対応は通常の MG と同様に行う (推奨提示 1C)。

背景・目的

抗 PD-1 抗体阻害薬であるニボルマブやペムブロリズマブなど免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) はがん免疫療法に大きな革新をもたらした。一方、これまでの抗がん剤ではみられなかった免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) が発症する可能性がある。代表的な神経・筋領域の irAE が MG であり、irAE として発症する MG (irAE-MG) の臨床特徴は次第に明らかになってきた¹⁾。将来的には ICI の使用が増加することが確実であり、がん専門医と脳神経内科との連携は重要である。

解説・エビデンス

自己抗体産生には AChR に対する末梢血中の自己反応性 T 細胞の存在が必要であり、その増加と活性化が自己抗体産生を引き起こす。多くの MG を増悪する可能性のある薬剤は、神経・筋接合部の伝達を障害するのに対して、ICI では AChR に対する自己反応性 T 細胞を活性化する点が特徴的である。

これまで irAE-MG の症例報告が存在していたが^{2,3)}、その全貌は明らかでなかった。本邦における 2 年間の市販後調査から、ニボルマブ単独投与された 9,869 例のなかで irAE-MG は 12 例 (0.12%, M : F = 6 : 6, 平均年齢 73.5 歳) で発症していた¹⁾。irAE-MG は ICI の投与開始の早期 (多くが 2 回目の投与まで) に発症する。一般的な MG とは異なり全身倦怠感、易疲労感、食欲低下、筋痛などの非特異的な症状に始まり、その後、数日で急速に進行することが多い。特に構音障害、嚥下障害、顔面筋筋力低下、呼吸困難が一般的な MG と比べ高頻度であった¹⁾。半数の 6 例はクリーゼを呈し、MGFA 病型分類 class III 以上の重症の割合は 67% であった。

自己抗体に関して AChR 抗体が陰性の場合もあり、また抗体価についても低価あるいは境界値の症例が多い。irAE-MG では MuSK 抗体陽性例は報告されていない。また、横紋筋に対する自己抗体 (横紋筋抗体 : anti-striational antibodies) が陽性になることが多く、病態については不明ではあるが irAE-MG のバイオマーカーとなる可能性が示唆される⁴⁾。

特徴的な点は、血清クレアチンキナーゼ (CK) が著明に上昇する点であり、筋炎あるいは心筋炎を合併することである¹⁾。胸痛、動悸、呼吸困難などの症状があり心筋炎が疑われる場合には心電図変化の確認が必要である。心筋炎の診断には冠動脈造影による虚血性心疾患の除外が必要である。確定診断には心筋生検によるリンパ球浸潤の確認が必要であるが、典型的な所見を得ることは容易ではない。

irAE-MG へ対応は基本的には治療は通常の MG と同様である⁵⁾。ただし、ICI 開始後に数日の経過でクリーゼの陥る場合もあり、入院を含めた慎重な経過観察が必要である。これまでの報告では、プレドニゾロンで 0.75~1.0 mg/kg/日 で開始し 1~2 ヶ月持続したあとに減量が行われた。短期的な治療効果が期待できる血漿浄化療法と免疫グロブリン静注療法もしばしば選択されていた。irAE に対してステロイドパルス療法は有効であるが、irAE-MG では初期増悪の可能性のリスクを考慮する必要がある。抗コリンエステラーゼ薬も有効であるが、急速に症状が進行するため使用例に限られる。クリーゼに対する呼吸管理では、原病の悪性腫瘍による心肺機能の低下のためレスピレーターからの離脱困難のリスクがある。クリーゼに対して人工呼吸器を行わず死亡した症例や心筋炎を合併し死亡した症例もある。irAE を発症する症例はがんに対する ICI の有効性が高い場合が多い。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

irAE として発症する MG と筋炎は、両者の要素を併せ持つ症例が多く、合併なのかあるいは共通の病態を有する単独の疾患なのか議論がある⁶⁾。ICI 開始後に倦怠感、易疲労感、発熱、筋肉痛などの全身症状に加えて、四肢筋力低下などの筋症状が出現した場合には、MG あるいは筋炎を疑い血清 CK を測定する。臨床症状の進行がない場合でも、血清 CK の経過を数日おきに確認したほうが安全である。また、症状が急速に進行する場合には自己抗体や電気生理学的検査の結果を確認する時間的余裕がない可能性がある。

文献

- 1) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; **89**: 1127-1134.
- 2) Gonzalez NL, Puwanant A, Lu A, Marks SM, et al. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: New case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017; **27**: 266-268.
- 3) Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017; **82**: 128-136.
- 4) Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, et al. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Trans Neurol* 2018; **5**: 1421-1427.
- 5) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1714-1768.
- 6) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmunity* 2019; **100**: 105-113.

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)

回答

- MG の増悪因子，呼吸不全であるクリーゼ (myasthenic crisis) の原因は身体的・精神的ストレス，感染症 (特に呼吸器感染症)，外科手術，外傷，妊娠，浸潤性胸腺腫の合併など，多岐にわたる。
- 薬剤のなかには神経筋伝達の障害作用があるものが存在するため，MG 患者に投与する場合は，リスクと利益を十分考慮して使用する。
- 免疫チェックポイント阻害薬は，MG を誘発する可能性が高く，使用の際には慎重に観察する必要がある。

背景・目的

MG の増悪因子には，様々なものがある。特に MG 患者の年齢は高くなっているため，合併症を持ち治療を受けていることが多くなっている。そのため，MG を誘発する薬剤や MG 症状を増悪する薬剤を知っておくことは重要である。

解説・エビデンス

MG の増悪は，眼瞼下垂の増悪，複視の悪化，頸部筋力低下，四肢筋力低下など様々な形であらわれる。症状の増悪は，当初，夕方や労作時などに自覚され，次第にそれが終日みられるようになる。そのなかで，クリーゼ (myasthenic crisis) とは MG 患者における呼吸不全を指している。増悪の原因は多岐に及び，身体的ならびに精神的ストレス，感染症 (特に呼吸器感染症)，外科手術，外傷，妊娠などがある^{1~3)}。また，MG 症状が十分コントロールされていないことも症状増悪の原因になる。胸腺腫合併 MG においては，手術時の AChR 抗体価の高値と浸潤の程度も術後の増悪に相関するという報告がある⁴⁾。胸腺腫に対する放射線療法により，MG 症状の増悪を招くという報告もある⁵⁾。

基本的に，MG の病態は神経筋伝達の障害であり，それを助長する薬剤は増悪因子となる。そのような薬剤の種類は多く，向精神薬ではフェノチアジン系向精神薬，スルピリド，クロロプロマジン，リチウム，フェニトイン，カルバマゼピン，トリヘキシフェニジルなどがあり，筋弛緩薬ではサクシニルコリン，ベクロニウムが該当する。また，抗コリン薬，心血管系薬剤ではシベンゾリン，リドカイン，プロカインアミド， β 阻害薬 (プロプラノロールなど)，キニジン，ベラパミル，スタチンなどに及ぶ。抗生物質ではアミノグリコシド系，シプロフロキサチン，エリスロマイシン，クラリスロマイシン，マクロライド系，ペニシリン系 (高用量)，テトラサイクリン，ポリミキシンなどがあり，抗リウマチ薬としてはペニシラミン，クロロキンがある。その他には，マグネシウム，インターフェロン α などがあげられる^{3,6)}。これらの薬剤に

よる MG 惹起性は、それほど高いものではなく、個体差もあると思われる。しかし、いくつかの要因の合併により、急速にクリーゼにいたることがある。たとえば高齢の呼吸機能に余裕のない MG 患者がインフルエンザウイルスに感染したのち細菌性肺炎を併発し、抗生物質を投与される場合などである。一方、MG 治療の目的で使用するステロイド、抗コリンエステラーゼ薬もクリーゼの原因になる。高齢で球症状のある患者、重症の患者ではステロイド投与により悪化しやすいので、注意が必要である⁷⁾。他に、computed tomography (CT) で使われるヨード造影剤に関しても、MG 増悪をきたすことがある⁷⁾。

近年、がん免疫療法に使用されるようになった免疫チェックポイント阻害薬（イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブなど）は、いずれも MG、ニューロパチー、ミオパチー、心筋炎、またそれらの合併を引き起こすことが報告されている⁸⁾。多くの場合、免疫療法により改善するとされるが、一部の患者の症状は治療抵抗性でがんの再燃をきたして転帰不良となるケースもある。免疫チェックポイント阻害薬は、様々なタイプの悪性腫瘍に使われており、今後、注意が必要である（CQ 7-6 を参照）。

単独では高いリスクはないものの、様々な要因が複合的にかかわる実臨床の現場では、知っておくべき重要な CQ である。

文献

- 1) Roper J, Fleming ME, Long B, Koyfman A. Myasthenia gravis and crisis: evaluation and management in the emergency department. *J Emerg Med* 2017; **53**: 843-853.
- 2) Blum S, Lee D, Gillis D, et al. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci* 2015; **22**: 1164-1169.
- 3) Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; **71**: 627-639.
- 4) Kato T, Kawaguchi K, Fukui T, et al. Risk factors for the exacerbation of myasthenic symptoms after surgical therapy for myasthenia gravis and thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2020; **32**: 378-385.
- 5) Li Y, Chen P, Ding L, et al. Clinical outcome and predictive factors of irradiation-associated myasthenia gravis exacerbation in thymomatous patients. *Neurol Sci* 2015; **36**: 2121-2127.
- 6) Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; **1**: 36-51.
- 7) Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006; **13**: 1006-1010.
- 8) Puwanant A, Isfort M, Lacomis D, Živković SA. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Disord* 2019; **29**: 127-133.

妊娠・出産における注意点は何か

回答

- MG の妊娠・出産については、妊娠前準備、妊娠時の注意、出産・産褥期・出産後の注意、および新生児への注意に分けて対応する。
- 妊娠前および妊娠時において、妊娠に関する情報提供を行い、治療計画を立てるとともに、産科、麻酔科、看護師などとの連携をとる。
- 出産は経膣分娩が推奨される。ただし、産科的な適応に基づく鉗子・吸引分娩や帝王切開が行われる確率が高い。
- 新生児は新生児 MG の症状に注意し対応する。MG の母親から出生した新生児の死亡率は、非 MG の母親の新生児の死亡率と有意差はない。

背景・目的

MG は、妊娠可能な年齢における女性発症者が少なくないことから、妊娠に関する情報提供や対応は日常診療で必要となる。MG における妊娠時のガイドラインが 2014 年に英国より報告され¹⁾、これに沿った妊娠時のマネジメントが示されてきている^{2,3)}。本ガイドラインでは、英国より報告されたガイドラインを軸に、日本における MG の治療背景も考慮し記述した。

解説・エビデンス

1) 妊娠前準備および注意点

妊娠前に妊娠や出産・授乳期の MG の症状および治療に関する情報提供を行い、妊娠・出産に関連した一連の治療方針を説明する。さらに、妊娠が判明しても自分の判断で服薬を中断しないように説明しておくことが必要である。また、妊娠前に MG の症状を可能な限り安定させることが大切である。妊娠前に症状を安定化させる目的の一環として、必須ではないが妊娠前に胸腺摘除術を実施しておくことを考慮し、甲状腺機能に異常がある場合はコントロールしておくことも考慮される。日本で使用されることは少ないが、催奇形性の可能性が高いメトトレキセートやミコフェノール酸モフェチルは中止し、他剤での治療に変更する。これらの薬剤の変更が困難な場合は、新生児に対するリスクを説明し避妊を指導する。

2) 妊娠時の注意点

妊娠初期に、妊娠時における MG の症状と治療に関する説明を行い、産科、脳神経内科、麻酔科、看護師などと連携をとり、妊娠時のトラブルに対処するとともに出産の準備を行う。尿路系の感染症は妊娠に伴うことが多く、MG の病態を悪化させるため、感染が判明した時点で速やかに適切な抗生剤で治療を行う。妊娠中に定期的な胎児モニターを行い、羊水過多や胎動

減少の有無を評価する。一方、妊娠中の胸腺摘除術は推奨されない。

血漿浄化療法または免疫グロブリン静注療法 (IVIg) は、妊娠中の緊急な対応が求められたときに有用な治療法となる。なお、妊娠により 3 分の 1 の MG 患者で症状が増悪するが、これは妊娠 3 ヶ月までが多い。

3) 出産・産褥期、出産後の注意点

MG の病状が安定している場合、経膣での自然分娩が推奨される。ただし、腹圧減弱により分娩第 2 期が遷延化する可能性がある。鉗子・吸引分娩や帝王切開は、産科的適応に基づいて行われる。硬膜外麻酔は経膣分娩・帝王切開を問わず安全に施行することができる。硫酸マグネシウムは MG 症状を悪化させるため使用を避けることが望ましい。

出産後、MG であることを理由に母乳での育児を避ける必要はない。また、MG 治療薬の服薬は必ずしも母乳での育児を妨げるものにはならない。なお、出産後 1 ヶ月以内の産褥期に MG の症状が悪化することがある。

4) 新生児の注意点

新生児 MG の発症は、母親の MG の重症度とは関連がないとされている。新生児 MG の症状は、出生後数時間から数日後に出現してくることが多い。新生児 MG は哺乳を補助し、必要に応じ抗コリンエステラーゼ薬を使用し、呼吸管理を行う。また、重症新生児 MG には IVIg を行うことも考慮される。新生児 MG は一過性の症状であるとされているが、母体が胎児型 AChR 抗体を有する場合、先天性多発関節拘縮症や持続性ミオパチー、口蓋帆咽頭閉鎖不全症を呈することがある。

5) 妊娠中の薬剤使用について

ピリドスチグミン、プレドニゾロン、カルシニューリン阻害薬、アザチオプリンは妊娠中や授乳中の禁忌薬とはならない。ただし、カルシニューリン阻害薬、アザチオプリンは基本的に妊娠時には開始しない。すでに服薬している場合は薬剤の安全性と有効性、判明しているリスクについて十分説明を行う必要がある。また、妊娠中や授乳中に自己判断で服薬を中断しないように説明をしておくことが大切である。メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルは妊娠中や授乳中は使用を避けるべき薬剤となっている。免疫グロブリン製剤やエクリズマブは、妊娠中や授乳中においても安全に使用できるとされている。

解説・エビデンス

妊娠前に胸腺摘除術を施行することで、妊娠中の MG の経過を改善⁴⁾、新生児 MG の発生率を抑制したとの報告が存在する⁵⁻⁷⁾。しかし、妊娠前に胸腺摘除術を施行した MG 患者と未施行の MG 患者の比較では、早期破水、帝王切開、新生児出生時体重や奇形のいずれにおいても両者に有意差を認めなかった⁸⁾。また、胸腺摘除術が妊娠中の MG 増悪を抑制したとする証拠は得られなかった⁶⁾。

妊娠時の MG 患者の調査では、36~42% は症状に変化なく、20~40% が軽快し、19~28% が増悪するとの結果が報告されている^{2,9,10)}。妊娠あるいは出産後のどの時期に増悪することが多いかは報告により異なる^{5,11,12)}。MG は妊娠経過に重大な影響をもたらさないが⁹⁻¹¹⁾、早期破水が起

こる危険性が有意に高いとする報告がある⁸⁾。

妊娠中や授乳期において、MG の経過が安定している場合には、従来行われていた治療はそのまま継続されることが多い¹¹⁻¹⁴⁾。

薬剤に対する米国 FDA 基準は 2015 年 6 月に廃止され、具体的な安全性とリスク評価を記述式で記載されることになった。MG で使用される薬剤について、妊娠時、授乳時の影響について(表 1)にまとめた。

分娩時には、随意筋の易疲労性のため第 2 期が遷延化するおそれがある^{10,13)}。このため、非 MG 妊婦に比較して吸引あるいは鉗子分娩や帝王切開が行われる確率が高い^{6,8,14)}。しかし、鉗子分娩や帝王切開は MG であることとは関係なく、純粋に産科的適応に基づいて施行されるべきである^{5,9,14,15)}。なお、無痛分娩や帝王切開の際に行う硬膜外麻酔は安全に実施することができる¹⁵⁾。

表 1 MG に使用されることがある薬剤の妊娠中および授乳時の安全性と生じうるリスク

薬剤名	妊婦に対する影響	胎児に対する影響 *	授乳	国内薬剤添付文章要約
ピリドスチグミン	腹部痛、口腔・気道分泌物の増加、下痢、徐脈	基本的に安全 (600mg/日以上の使用にて呼吸障害、小頭症)	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可
プレドニゾン	高血糖、高血圧、胃潰瘍、気分変動、骨粗鬆症、ミオパチーなど	基本的に安全 口唇裂、口蓋裂(関連性は不詳)	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可
アザチオプリン	骨髄抑制、肝障害、胃腸障害、白血病	基本的に安全 一過性血球減少、胸腺萎縮、脳性麻痺、脳出血、低体重児、リンパ球染色体異常	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可 遺伝毒性の可能性あり 授乳は避けること **
シクロスポリン	腎障害、高血圧、痙攣、ミオパチー、振戦、多毛、歯肉肥厚	ヒトにおける催奇形性の報告なし 未熟児、流産、一過性血小板減少症、白血球減少	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可 授乳は避けること **
タクロリムス	高血糖、高血圧	ヒトにおける催奇形性の報告なし 未熟児、流産、一過性血小板減少症、白血球減少	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可 授乳は避けること **
ミコフェノール酸モフェチル	妊婦には使用禁	催奇形性 > 25% 口蓋裂、口唇裂、小顎症、眼球隔離症、単指症、脳梁形成不全など	データなし	妊娠中は禁忌 授乳は避けること
メトトレキサート	妊婦には使用禁	催奇形性 15 ~ 20%	禁忌	妊娠中は禁忌 妊娠 3 ヶ月以上前に中止 授乳は避けること
免疫グロブリン	頭痛、塞栓症	報告なし	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合 本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない
エクリズマブ	髄膜炎菌感染症	胎児への影響は最小限	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合

* 自然分娩による胎児の奇形についても説明が必要である。

** 授乳においては母乳中への薬剤の移行は認められるが、ごく少量であり子どもへの影響はほとんどないとされている。ただし、国内の薬剤添付文章では、授乳は避けることになっている。

妊娠中や授乳時における薬剤の相談は国立成育医療研究センター内の妊娠と薬情報センターにて行っている。

(文献 1, 2, 3, 17 より作成)

分娩時はクリーゼに備えて挿管や人工呼吸器の準備は必要である^{9,10)}。分娩時の硫酸マグネシウムはMG症状を急激に悪化させることがあるため使用は避ける²⁾。また、妊娠中や分娩中に合併した痙攣や高血圧、痛みに対する薬剤使用においては、MG症状を悪化させる薬剤の使用は避けることが望ましい。

MGの母親から出生した127人の新生児の周産期死亡率は2.4(出生1,000あたりに換算)で、190万人の非MG出産における周産期死亡率1.4との間に有意差はなかった⁸⁾。MGの母親が出産した新生児の10~20%で一過性の新生児MGを認めた。誕生12~48時間後にピークがあり、18~21日以内には改善することが多いが、4ヵ月以上症状が続くこともある。新生児MGは母親のMG症状の重症度とは無関係に生ずる¹¹⁾。なお、MuSK抗体陽性の母親から生まれた新生児にも、筋無力症状が一過性に出現したとの症例報告がある¹⁶⁾。

授乳については、MGであることが母乳による授乳を妨げることはないが、新生児MGに対しては母乳での授乳を避けることが望ましい^{2,9)}。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

多数例の日本人MG患者で行われた妊娠・出産に関する調査研究は存在しない。したがって、この項の記載内容は、主に欧米における後方視的な研究の結果得られた知見に基づいていることを考慮しておく必要がある。また、妊娠時や授乳における薬剤の情報は日々変化しており、最新の情報*で確認する必要がある。

*妊娠と薬情報センター：医療関係者向け情報(国立成育医療研究センター)

https://www.ncchd.go.jp/kusuri/news_med/index.html

文献

- 1) Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multi-specialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 538-543
- 2) Hassan A, Yasawy ZM. Myasthenia Gravis: Clinical management issues before, during and after pregnancy. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2017; **17**: e259-e267.
- 3) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 4) Eden RD, Gall SA. Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy. *Obstet Gynecol* 1983; **62**: 328-333.
- 5) Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, et al. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; **104**: 21-25.
- 6) Hoff JM, Dalveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimizing care. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 38-43.
- 7) Roth TC, Rath J, Carboni G, et al. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **29**: 231-235.
- 8) Hoff JM, Dalveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis. Consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003; **61**: 1362-1366.
- 9) Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; **121**: 129-138.
- 10) Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, et al. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother* 2008; **8**: 979-988.
- 11) Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; **52**: 447-452.
- 12) Téllez-Zenteno J, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; **5**: 42.
- 13) Hoff JM, Dalveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. *Eur J*

- Neurol 2004; **11**: 559-562.
- 14) Podciechowski L, Brocka-Nitecka U, Dabrowska K, et al. Pregnancy complicated by myasthenia gravis-twelve years experience. Neuroendocrinol Lett 2005; **26**: 603-608.
 - 15) Almeida C, Coutinho E, Moreira D, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management: a series of cases. Eur J Anaesthesiol 2010; **27**: 985-990.
 - 16) 神崎昭浩, 本村正勝. 抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症の妊婦例と新生児一過性重症筋無力症児例. 臨床神経 2011; **51**: 188-191.
 - 17) 清水優子. 妊娠・授乳期における医薬品情報. (43) 自己免疫性神経疾患治療薬. 妊娠と授乳, 第3版, 南山堂, 東京, 2020: p.563.

Clinical Question 7-9

7. 病態ごとの治療とマネジメント

どのように生活指導を行うか

回答

- 増悪につながる感染症、手術、過労、精神的ストレス、不適当な薬剤の使用は避けるよう指導する。
- 心理面からのサポートも重要である。

解説・エビデンス

MG の特異的な病態である「疲れやすい」「休息を取ると回復する」ことで、周囲から病気として理解されないこともある。また、「重症」筋無力症の「重症」にとらわれ、過度な不安を持っているケースが多く、病名告知をする際には誤解が生じないように懇切丁寧な説明が求められる。エビデンスのあるものは少ないが、以下に日常診療において特に重要と思われる項目を列挙する。

1) 安静度

症状が重度の場合は安静が望ましいが、治療により症状がコントロールされている場合には日常生活に制限を加える必要はなく、運動や就労も可能である。過労は増悪因子であるため、十分な休息、休養を取ることが重要である。また、体温の上昇は症状を増悪させることが知られており¹⁾、炎天下での外出や入浴には注意を要する。

感染もまた増悪因子となるため、手洗い、うがいを励行し、インフルエンザの流行期や人混みに外出する場合にはマスクの着用を勧める。

2) 増悪因子

MG 症状に影響与えるものに、感染症、手術、過労、精神的ストレス、甲状腺機能異常、不適当な薬剤使用がある。MG を増悪あるいは誘発させる薬剤は多く知られているが²⁾、その根拠が明確になっていない薬剤も多い (CQ 7-7 参照)。

不眠や不安焦燥などの精神症状を伴う患者も少なくなく、MG 症状のコントロールに悪影響を及ぼす。呼吸障害や球症状がなく症状が安定している場合には不眠症に対して、少量のベンゾジアゼピン系の薬剤投与は有効と考える³⁾。

3) 飲酒・喫煙

MG に対して、飲酒・喫煙が直接与える影響について言及しているものは見い出せなかった。しかし、アルコールは様々な薬物の代謝に影響を与えることから、MG のコントロールが不良であれば飲酒は控えるよう指導する。喫煙については眼筋型 MG では喫煙者群のほうが非喫煙者より MG-ADL スコアが高かったとの報告がある⁴⁾。経皮的ニコチン吸収製剤で MG 悪化の報告⁵⁾があること、喫煙により、呼吸器感染や消化管潰瘍のリスクが上昇するため、禁煙を指導する。

4) ワクチン接種

Zinman らは、513 例の MG にインフルエンザウイルスワクチンを接種しても MG の増悪をきたさなかったと報告している^{6,7)}。ステロイド、免疫抑制薬を投与中でもインフルエンザウイルスワクチンなど不活化ワクチンの接種は通常どおり行っても構わない。ステロイド、免疫抑制薬を投与中はワクチンの効果が十分発揮できない恐れはあるが、CDC (米国疾病予防管理センター) は免疫抑制状態 (免疫抑制薬を服用している患者も含める) の者をインフルエンザウイルスワクチン予防接種が必要なグループに分類している。一方、生ワクチンの接種はステロイド、免疫抑制薬を投与中は原則禁忌とされ、輸血や γ グロブリンの投与後は3ヵ月以上間隔をあけてから行い、免疫グロブリン静注療法施行後は6ヵ月間以上の間隔をあけてから行う。

5) 妊娠・出産

妊娠・出産が MG の経過に与える影響は、増悪、改善、不変とそれぞれ約 1/3 で症例により異なる。増悪は妊娠初期と出産後3ヵ月に多くみられ、妊娠中期、後期は安定していることが多い。MG は子宮の収縮には影響を与えないので原則経陰分娩を目指す。また、MG は遺伝性疾患ではないため、子供には遺伝しない。ただし、MG の母親から生まれた新生児には出生時に、新生児一過性筋無力症と呼ばれる、全身の筋力低下や泣き声が弱く、哺乳困難、呼吸困難などの症状が10~20%の頻度で出現する。重症例では抗コリンエステラーゼ薬を投与するが、その反応が悪く、呼吸困難が強い場合には交換輸血も考慮する (CQ 7-8 参照)。

6) 歯科治療

MG 症状が軽度で安定している場合は、抜歯などの処置を行うことは支障がないと考える⁸⁾。ステロイドや免疫抑制薬を服用している場合は処置後の感染に注意を払う必要がある。骨粗鬆症の治療で用いられるビスホスネート系製剤は顎骨壊死、顎骨骨髓炎の副作用が知られており、ステロイドや免疫抑制薬の服用、抜歯などの歯科治療によってそのリスクが高くなるため注意を要する。可能であれば歯科治療の前にビスホスネート系製剤を休薬する。

7) 社会制度

MG 患者として利用できる社会制度として、特定疾患治療研究事業に基づく医療費公費負担受給の申請があげられる。

文献

- 1) Borenstein S, Desmedt JE. Temperature and weather correlates of myasthenic fatigue. *Lancet* 1974; **2** (7872): 63-66.
- 2) Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis: an update. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 399-408.
- 3) 好永順二. 重症筋無力症の臨床. 新興医学出版社, 東京, 1990.
- 4) Gratton SM, Herro AM, Feuer WJ, et al. Cigarette smoking and activities of daily living in ocular myasthenia gravis. *Neuroophthalmol* 2016; **36**: 37-40.
- 5) Moreau T, Vandenabeele S, Depierre P, et al. Nicotine-sensitive myasthenia gravis. *Lancet* 1995; **345** (8941): 61-62.
- 6) Zinman L, Thoma J, Kwong JC, et al. Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 947-951.
- 7) Auriel E, Regev K, Dori A, et al. Safety of influenza and H1N1 vaccinations in patients with myasthenia gravis, and patient compliance. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 893-894.
- 8) Lotia S, Randall C, Dawson LJ, et al. Dental management of the myasthenic patient. *Dent Update* 2004; **31**: 237-242.

第3章 小児期発症 MG の治療

8. 小児期発症 MG の 基本情報と治療指針

小児期発症 MG の特徴は何か

回答

- 小児期発症 MG (juvenile myasthenia gravis) とは一般的に 18 歳以下発症 MG とされる。
- 本邦の MG の発症は幼児期 (5 歳前) にピークがある。
- 小児期発症 MG の臨床型は眼筋型 (20%), 潜在性全身型 (50%), 全身型 (30%) に分類される。
- AChR 抗体は陰性 (seronegative) が多い。陽性率は臨床型、年齢により異なる。

解説・エビデンス

1) 小児期発症 MG の年齢

小児期発症 MG の年齢に関して、2014 年のガイドラインでは 15 歳以下発症 MG とした¹⁾。文献的にも 15 歳以下とするものもある²⁾。今回、さらに複数の文献を検索し、18 歳以下とするのが適切と考えた^{3~9)}。

2) 疫学・発症年齢

本邦の MG 発症年齢は小児期、特に 5 歳未満にピークがあり^{3,9~11)}、これは 1973 年、1987 年、2006 年の全国疫学調査において変わっていない^{12~15)}。1973 年の調査では小児期発症に最大のピークがあり、全患者 1,430 例のうち 5 歳未満発症は 14.7%、5 歳以上~10 歳未満発症は 6.8% であった¹²⁾。1987 年の調査では患者総数は 6,000 例、うち 5 歳未満は 10.1% であった¹⁴⁾。2006 年の調査では患者総数は 15,100 例、うち 5 歳未満は 7.0% であった。すなわち、2006 年の厚生労働省の研究班にて行われた全国疫学調査にて成人の MG は老年にシフトしているのに比し、小児期発症の MG の大きなピークは過去 30 年間変わっていない¹⁵⁾。しかし、5 歳未満発症の割合が 14.7%、10.1%、7.0% と減少していることの意味は分析する必要がある。国際的には小児期発症 MG は中国にも高頻度にみられ、東アジアの特徴といえる^{16,17)}。

3) 家族発症

小児期発症 MG は家族発症が高いとされており、2006 年の全国調査では 5 歳未満発症例の 2.38% と他の年齢発症例に比し高かったが、統計学的に有意ではなかった¹⁵⁾。

4) HLA との関連

本邦小児期発症の MG は特異な HLA に規定されていることが知られている。すなわち DR9,13/DQ6,9 である¹⁸⁾。中国の小児期発症 MG でも HLA (Bw46, DR9) との相関が報告されている¹⁹⁾。これらは、アジアにおける小児期発症 MG の背景に特異な genetic background の存

在を示唆するものといえる。また、近年 HLA haplotype との関連で DRB1*0901 が注目されている。

5) 臨床型

臨床型は小児期発症 MG では眼筋型が多いことが知られている^{3, 9~11, 20, 21)}。2006 年の調査では MGFA I は 5 歳未満発症例の 80.6%, 5 歳以上 10 歳未満発症例 61.5%であった¹⁵⁾。

小児期発症 MG に眼症状のみの症例が多いのは、そのなかに純粋眼筋型のほか潜在性全身型が存在するためである。小児期発症 MG においても MGFA 分類が使用されるが、本邦では臨床および電気生理学的解析より純粋眼筋型、潜在性全身型、全身型（球型を含む）に分類され、治療法の決定、予後の判定に有用であることが提唱されている^{3, 10, 11, 22~23)}。

潜在性全身型とは臨床的には眼筋症状のみであるが、四肢筋の誘発筋電図にて減衰現象を呈する場合である。瀬川は小児期発症 MG に眼筋型が多いことの本態を検索することを目的に電気生理学的解析を行った結果、眼筋型のなかに電気生理学的に四肢筋罹患を認める潜在性全身型が含まれることを認めた²³⁾。

病型の比率としては小児期発症 MG の眼筋症状のみのなかから潜在性全身型を区別し、残りを純粋眼筋型と定義するとその比率は成人の眼筋型とほぼ同じといえる。小児期発症 MG のうち、潜在性全身型は約 50%と最も多い^{3, 10, 11, 24, 25)}。潜在性全身型の診断は、個人差があるが、発症からほぼ 1 年以内に 3~4 ヶ月毎に施行した誘発筋電図にて減衰現象をみることが多い。電気生理学的検査は、小児の場合、通常、固定しやすい尺骨神経を刺激し、連続刺激および M 波回復曲線にて評価する。

6) 症状

- ①性差は全体では女 70%, 3 歳未満発症例で著明である。
- ②発症は誘因のない場合、または感染症に引き続いて起こることもある。
- ③小児期発症 MG の初発症状は多くの場合眼症状である。成人発症 MG に比し眼筋症状のみの例が多く、一般的には軽症例が多い。多くの場合、一側優位の眼瞼下垂で発症することが多いが、間もなく眼位異常、眼球運動障害を呈してくる。経過中眼症状のサイドは変動する。顔面筋障害を認めることもあり、特に閉眼筋の筋力減弱を認める。慢性の眼瞼下垂例では下垂の優位側の眉毛が挙上し、前額部の皺が目立つ。球症状は発声障害、飲み込み困難などである。全身症状は特に幼児では判定が困難なことが少なくない。たとえば「親に抱っこをせがむ」などが全身症状を示唆するものである。眼症状から全身症状発現までの期間は 2 年未満が多い。
- ④麻疹に罹患すると MG 症状の一過性または恒久的な改善を示すことが知られている²²⁾。同様の傾向は水痘、風疹罹患時にもみられるが、麻疹のときほどではない。

7) 診断

診断は成人の診断基準に準拠するが、小児期発症 MG では seronegative 例が多い点注意を要する。詳細な病歴聴取、神経学的診察が大切といえる。エドロホニウム（テンシロン）試験、誘発筋電図、AChR 抗体を参考とする。

①エドロホニウム（テンシロン）試験²⁶⁾

診断には小児では一般的にはエドロホニウム 2mg を生理食塩水 1.0～1.5mL に混じ希釈し、ゆっくり静脈注射をして症状の改善の有無を確認する。途中で反応が認められた場合は全量注入の必要はない。

また、新生児、乳児、幼児のエドロホニウムの目安は 0.2mg (0.02mL)/kg で、1mg を超えないようにするのが安全である。

②電気生理学的検査

電気生理学的に低頻度連続刺激時の減衰現象は、神経筋接合部の易疲労性が示唆され MG の診断に役立つ。潜在性全身型の鑑別には電気生理学的検査（連続刺激または M 波回復曲線）が必要である²³⁾。シングルファイバー EMG は小児では行われることはまれである。

小児期発症 MG 症例の電気生理学的検査が小児神経科医に精通される必要がある。

③アセチルコリン受容体抗体

血中 AChR 抗体の証明は有用である。AChR 抗体は小児期発症 MG では陰性例が多く、陽性例も成人例に比し低値である。2006 年の全国調査では、成人例が 70～90% が陽性に比し 5 歳未満での陽性例は 50.3%，5 歳以上 10 歳未満発症例では 48.1% であった¹⁵⁾。臨床型別には、眼筋型、潜在性全身型、全身型と後者にて陽性を示す例が多く、また年長になるに従い陽性を示す例が増える^{3, 11)}。小児期発症 MG は AChR 抗体陰性例が多いが、再発寛解を繰り返す症例のなかに 10 歳代半ばから 20 歳前後になり AChR 抗体価が急に高くなってくる場合がある¹¹⁾。

④MuSK 抗体

小児では陰性例が多い。

8) 鑑別診断

小児期発症 MG の鑑別診断として特に注意すべきは先天性筋無力症である。これは神経筋接合部の節前、節後部の伝達に関する遺伝子異常によるもので、特に近年病因遺伝子が解明されてきている。その臨床像はそれぞれ特徴があるが、多くの場合は乳児期から小児期に発症し、眼筋、全身筋の易疲労性を主症状とし、抗コリンエステラーゼ薬が有効なことが多い。誘発筋電図所見が特徴的であることが多い。病因遺伝子異常の同定で確定診断が可能である²⁷⁾。

他にも変動性、非変動性の眼瞼下垂症、眼位異常などを呈する疾患（動眼、滑車、外転神経障害）、ミトコンドリア脳筋症、眼筋麻痺性片頭痛（ophthalmoplegic migraine）、先天性眼瞼下垂および上転障害、などの鑑別が必要な場合がある。

9) 経過・予後

小児期発症 MG の経過、予後は発症年齢、臨床型、治療の内容により異なる^{3, 10, 11, 22, 28)}。早期の診断と適切な投薬加療により多くの小児期発症の MG は寛解にいたる。治療の開始が遅れた場合、または適切な治療が成されなかった場合、症状が持続する。治療に抵抗する例、ステロイド依存性または他の自己免疫疾患を合併し重症の経過をとる例もある。加療中症状の増悪、再燃を示すことも少なくない。いったん完全寛解にいたったケースが何年も経たのちに再発することもありうる。成人年齢に達した女性患者が妊娠・出産に際し症状の再燃、再発を呈する場合がある。これらは小児期に適切な加療がなされなかった場合が多い。長期にわたり経過を観察することが大切である^{3, 10, 11, 22, 28, 29)}。

文献

- 1) 日本神経学会. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂, 東京, 2014; p.114.
- 2) Vanikieti K, Lowwongngam K, Padungkiatsagul T, et al. Juvenile ocular myasthenia gravis: presentation and outcome of a large cohort. *Pediatr Neurol* 2018; **87**: 36-41.
- 3) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. *Neuro-Ophthalmology* 2007; **31**: 201-205.
- 4) VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, et al. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics* 2013; **132**: e939-e944.
- 5) Castro D, Derisavifard S, Anderson M, et al. Juvenile myasthenia gravis: a twenty-year experience. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; **14**: 95-102.
- 6) Lee HN, Kang HC, Lee JS, et al. Juvenile myasthenia gravis in Korea: subgroup analysis according to sex and onset age. *J Child Neurol* 2016; **31**: 1561-1568.
- 7) Popperud TH, Boldingh MI, Rasmussen M, Kerty E. Juvenile myasthenia gravis in Norway: clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; **21**: 707-714.
- 8) Hong Y, Skeie GO, Zisimopoulou P, et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms. *J Neurol* 2017; **264**: 955-962.
- 9) Nomura Y. Myasthenia gravis in children; issues and challenges. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2019; **10**: 96-104.
- 10) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療. 最新医学 1991; **46**: 2051-2056.
- 11) 野村芳子. 小児重症筋無力症. *Clinical Neuroscience* 2008; **26**: 986-989.
- 12) 平山宗宏, 杉下知子. 重症筋無力症の疫学的研究. 厚生省重症筋無力症研究班 昭和 48 年度研究報告書, 1973; p.50.
- 13) Uono MI. Clinical statistics of myasthenia gravis in Japan. *Int J Neurol* 1980; **14**: 87-99.
- 14) Takamori M, Igata A. Epidemiological study of myasthenia gravis (in Japanese). Annual Report of Neuroimmunological Disease Research Committee, 1988; p.227-245.
- 15) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 16) Wong V, Hawkins BR, Yu YL. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 2. Paediatric disease. *Acta Neurol Scand* 1992; **86**: 68-72.
- 17) Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 386-390.
- 18) Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, et al. HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest* 1990; **86**: 392-399.
- 19) Chiu HC, Hsieh RP, Hsieh KH, Hung TP. Association of HLA-DRw9 With Myasthenia Gravis in Chinese. *J Immunogenet* 1987; **14**: 203-207.
- 20) Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 404101.
- 21) Andrews PI. A Treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: *Myasthenia Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction*, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998; p.789-802.
- 22) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察. 治療 1986; **68**: 1359-1366.
- 23) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. 内科 1973; **31**: 1222-1226.
- 24) Hayashi M, Nomura Y. Aims of the Childhood Myasthenia Gravis Study Group in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol* 2020; **11**: 185-191.
- 25) Shinomiya N, Nomura Y, Segawa M. A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan. *Clin Immunol* 2004; **110**: 1.
- 26) 野村芳子. テンシロンテスト 小児医療, そしてその先へ 2. 特集 小児の負荷テスト 2019 神経・筋機能検査. 小児内科 2019; **51**: 615-617.
- 27) Engel AG, Shen Xin-Ming, Selcen D, Sine S. New horizons for congenital myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2012; **1275**: 54-62.
- 28) Segawa M, Nomura Y, Soda M, et al. Long-term prognosis of myasthenia gravis of childhood: its relation to age at onset and HLA typing. In: *Japan Intractable Diseases Research Foundation Publication No.26. Neuroimmunological Diseases. Recent Advances in Pathogenesis and Treatment*. Igata A (ed), University of Tokyo Press, Tokyo, 1988; p.373-376.
- 29) 野村芳子. 小児期重症筋無力症. 小児内科 1991; **23**: 1243-1247.

小児期発症 MG において経口免疫療法をどのように行うか

推奨

- 全身型の小児期発症 MG において、経口ステロイドは第一選択薬である (推奨提示 1C)。
- 眼筋型、特に潜在性全身型では、抗コリンエステラーゼ薬の効果が十分でない場合、速やかにステロイドを導入する (推奨提示 1C)。
- 小児特有の副作用としての成長障害をきたさないよう、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめるよう工夫する (推奨提示 1C)。
- わが国では保険適用外であるが、アザチオプリン、カルシニューリン阻害薬は、ステロイド抵抗性または依存性の小児期発症 MG において有効で、併用によりステロイドの減量が可能である (推奨提示 1C)。

背景・目的

思春期前の小児においては、眼筋型が多く、成人と比較し自然寛解率が高い。このため、胸腺摘除術よりも、ステロイドをはじめとする免疫抑制療法の優先度が高い^{1,2)}。一方で、ステロイドは、成人も含めてランダム化比較試験 (RCT) はほとんどなく、特に急性期の短期効果は認められているが、長期投与に関してはエビデンスを欠くのが実際である^{3,4)}。成人 MG では、2014 年に続き、今回のガイドライン改訂において、低用量経口ステロイドが推奨され、「経口プレドニゾロン (PSL) 5mg/日以下で minimal manifestations (MM: 軽微症状) レベル」の具体的な目標が提示された。小児においては、適切な投与量や総投与期間はまだ一定していないが、成長障害など小児特有のステロイドの副作用の問題を抱え^{1,2,4)}、ステロイドの早期減量を目的として、成人同様に免疫抑制薬の時期を逸しない導入が望ましい。本邦では、タクロリムス、シクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬のみが成人全身型 MG に対する免疫抑制薬として保険適用があるが、いずれも小児への保険適用はない。

解説・エビデンス

小児期発症 MG は大きく分けて、思春期前発症と思春期以後の発症では臨床病型が異なる。思春期前発症例は眼筋型が多く、寛解率も高いが、思春期以後発症は成人 MG に近く、全身型、AChR 抗体陽性率、胸腺腫合併率も上昇し、胸腺摘除術の有効性も高いとされる²⁾。経口ステロイド、免疫抑制薬の使用方法に関しても、思春期前後で分けて考える必要があり、ここでは思春期前小児に対する治療法を中心に提示する。思春期以後の全身型症例で、特に体格が成人に近い症例では、成人 MG の経口免疫抑制薬の治療法に準じてよい (CQ 5-3-1, 5-3-2 参照)。

1) 経口ステロイド

ステロイドは成人・小児型ともに MG の治療の主流であり^{3,5)}、小児における臨床的有効性は明らかであるが^{6,7)}、経口薬の十分なエビデンスはない^{4,8)}。小児期発症 MG の全身型では第一選択薬である¹⁻³⁾。眼筋型、特に潜在性全身型では、抗コリンエステラーゼ薬でコントロールが不十分な場合には速やかにステロイドに切り替える^{9,10)}。切り替えまでの期間は施設ごとにまちまちで一定していないが、長くとも 6 ヶ月未満で、通常 2~3 ヶ月の経過観察期間とする施設が多い。

小児における経口ステロイド療法で確立した投与法はない。早期の寛解導入を期待できるという理由から、発症早期のステロイド大量投与が推奨されるが^{5,11)}、初期増悪に注意する必要がある。連日投与のほうが症状の変動は少ないが、副作用軽減には隔日投与がよいとされ、朝 1 回内服が基本である。初期増悪を考慮して、0.5mg/kg から漸増していく方法が推奨される²⁾。思春期前における一般的な投与法として、眼筋型、潜在性全身型ではプレドニゾロン 1~1.5mg/kg 隔日投与（最大 2mg/kg 隔日）を目安に漸増する。全身型では、状態を見ながら、1~2 ヶ月かけて最大 3mg/kg 隔日まで漸増可能とされているが、多くの場合は最大量まで必要としないで寛解を得られる。寛解を得られた量を 2~3 週間維持したのち、1 週毎に漸減し 1 ヶ月程度で 1~2mg/kg/隔日まで減量し維持する。寛解導入後 2~3 ヶ月で減量を開始する。初期増悪はステロイド療法の 4 割程度に認められ、治療開始後 3~5 日に出現し 1 週間程度（長くても 20 日間）持続する¹⁰⁾。時にクリーゼにいたることもあることから、全身型では治療開始時は入院が望ましい。

近年小児においても、導入時より低用量ステロイドを推奨する流れがあり、小児では 0.2~0.5mg/kg/日、最大量 30mg/日と記載する総論もある¹²⁾。特にカルシニューリン阻害薬の積極的使用により、全身型および眼筋型両方に 0.25mg/kg/日最大量とする報告もある¹³⁾。成人 MG と異なり、小児期発症 MG は、もともと寛解率が高く、さらに適切なステロイド使用により寛解にいたる例も多いとされており¹⁴⁾、高用量と低用量ステロイドの有効性の比較は十分なされていないことから、今後検討が必要である。

維持療法としてのステロイドの有効性は、臨床的には確認されているものの、急性期使用と異なりエビデンスを欠き、ステロイドの適切な投与量、期間に関しては、一定していない。副作用の観点からは、ステロイドに依存した治療は推奨されず、ステロイド減量を目的として他の免疫抑制薬を積極的に導入していく必要がある。また、ステロイドパルス療法は短期効果に限り小児例でも有効であるという報告が複数あることから¹⁵⁾、成人と同様、免疫グロブリン静注療法 (IVIg)、血漿浄化療法とならび、短期に寛解導入を達成する目的で 2~3 クール行う。ただし、若年齢での頻回のパルス療法はステロイド白内障の有意な危険因子であることに留意する¹⁶⁾。小児では特に成長障害、水痘などの感染重症化、生ワクチン接種の遅滞など小児特有の問題を抱え、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめるよう工夫する。小児期は骨形成（骨ミネラル代謝）に最も重要な時期であるため注意が必要である。ステロイドによる易興奮性、精神症状などが時に学校生活などで問題となることがあり、可能な限り少量で投与する。減量に関しての経験的な共通認識は、早期に隔日投与にすること、急激な減量は再発を招き、数年単位の長期間内服が必要になる¹⁷⁾。通常、寛解導入後 2~3 ヶ月で減量を開始し、1~3 ヶ月ごとに投与量の 10% を超えない量 (2.5~10%) を減量する。0.5mg/kg/日以下となつてからは比較的ゆっくり減量し数年かけて減量する。

小児期発症 MG のなかでも、思春期以後は成人発症 MG に近い臨床像となる。思春期以後発症の、特に全身型においては、成人発症 MG の治療法を参考にし、高用量ステロイドは控え、

積極的にカルシニューリン阻害薬などの免疫抑制薬を導入する方法もある (CQ 5-3-2 参照)。

2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬は現在、低用量ステロイドを目指す成人 MG における治療方針の主流であるが、小児における保険適用はなく、カルシニューリン阻害薬が成人 MG に保険適用があるのみである。免疫抑制薬の小児単独を対象としたランダム化比較試験 (RCT) はない^{12, 18)}。最も小児期発症 MG で頻用されているアザチオプリンにおいても、少数の小児が含まれた成人主体の研究^{18, 19)}と成人のみの RCT²⁰⁾の結果を根拠としているに過ぎない。また、アザチオプリンは本邦において、成人も含め MG への保険適用はない。通常、0.5mg/kg/日 (分2~4) で導入し、週ごとに0.5mg/kg/日ずつ増量し、最大2.5mg/kg/日¹²⁾で維持する。効果発現は遅く、通常数ヵ月かかる。副作用は、導入後のインフルエンザ様症状、肝機能障害、骨髄抑制による汎血球減少、慢性投与による悪性腫瘍合併に注意すべきである。

タクロリムスも、成人では RCT で有効性が確認されており²¹⁾、本邦でも成人のみ保険適用がある。小児に関しても有効性と安全性を示す報告が近年続いている^{22, 23)}。通常、0.05mg/kg/日より開始し、0.2mg/kg/日前後 (分1) で維持し、12時間後の血中濃度が10ng/mL (理想的には5ng/mL) を超えないように管理する^{12, 22, 23)}。副作用は、筋痙攣、腎機能障害、耐糖能異常、白質ジストロフィー様変化であるが、MG では低用量での使用であることから、ほとんど副作用は認めないとされる。

シクロスポリンは、RCT により成人 MG における有効性は確認されており²⁴⁾、本邦では成人 MG の全身型に保険適用がある。小児期発症 MG でも有用性が期待されるが、使用報告は少ない^{12, 18)}。成人と同様、腎毒性、肝障害、高血圧、肥満などが想定される。

シクロホスファミドは、成人 MG において、RCT で筋力改善とステロイド減量に有効性を証明された²⁵⁾。小児でも有効性が報告され¹⁸⁾、小児20例の各種免疫抑制薬効果を比較した報告では最も有効であったと結論づけられた²⁶⁾。一方で、骨髄抑制、出血性膀胱炎、悪性腫瘍、性腺機能障害の合併など深刻な副作用の観点から、使用に慣れた施設での投与が望ましく、小児ではあまり使用されていない。

ミコフェノール酸モフェチルはプリン拮抗薬で選択的に T 細胞と B 細胞の増殖を抑制する。近年小児を含む AChR 陽性 MG における後ろ向き比較研究、単独投与もしくはステロイドとの併用で有効性が示された²⁷⁾が、保険適用されていない。小児への投与経験も少ない。

リツキシマブは抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体であるが、小児では少数の報告があるのみである^{28, 29)}。エクリズマブは抗補体 (C5) モノクローナル抗体の終末補体阻害薬である。成人発症例に対し、有効性が報告され³⁰⁾、本邦では、IVIg または血漿浄化療法による症状の管理が困難な難治の MG に対し、成人に限り保険適用となっている。小児においては現在治験段階である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

小児特有の副作用としての成長障害をきたさないよう、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめる。ステロイド依存性の小児期発症 MG 例では積極的に免疫抑制薬導入を勧めるが、いずれも保険適用外使用であることは留意すべきである。

文献

- 1) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 789-802.
- 2) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 423-431.
- 3) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 893-902.
- 4) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002828.
- 5) Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; **4**: 317-327.
- 6) Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, et al. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr* 1990; **150**: 66-68.
- 7) Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 1992; **151**: 215-217.
- 8) Howard FM Jr, Duane DD, Lambert EH, et al. Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann N Y Acad Sci* 1976; **274**: 596-607.
- 9) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. *内科* 1973; **31**: 1222-1226.
- 10) 大澤真木子. 重症筋無力症. 小児神経学の進歩第 22 集, 診断と治療社, 東京, 1993; p.127-140.
- 11) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 428-435.
- 12) Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2013; **48**: 95-104.
- 13) Huang X, Li Y, Feng H, Chen P et al. Clinical Characteristics of Juvenile Myasthenia Gravis in Southern China. *Front Neurol* 2018; **9**: 77.
- 14) 野村芳子. 重症筋無力症. *日本臨牀* 2010; **68**: 39-44.
- 15) 平沢恭子, 大沢真木子, 新井ゆみ, ほか. 小児眼筋型重症筋無力症に対するメチルプレドニゾンパルス療法. *日本小児科学会雑誌* 1989; **93**: 1101-1107.
- 16) Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, et al. Frequent methylpredonisonone pulse therapy is a risk factor for steroid cataracts in children. *Pediatr Int* 2008; **50**: 541-545.
- 17) Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; **61**: 1652-1661.
- 18) Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005224.
- 19) Mertens HG, Hertel G, Reuther P, et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981; **377**: 691-699.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Ishigaki K, Shishikura K, Murakami T, et al. Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis. *Brain Dev* 2009; **31**: 634-637.
- 23) Liu C, Gui M, Cao Y et al. Tacrolimus Improves Symptoms of Children With Myasthenia Gravis Refractory to Prednisone. *Pediatr Neurol* 2017; **77**: 42-47.
- 24) Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987; **316**: 719-724.
- 25) 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.
- 26) Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 1992; **151**: 215-217.
- 27) 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.
- 28) Koul R, Al Futaisi A, Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature. *Pediatr Neurol* 2012; **47**: 209-212.
- 29) Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, et al. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 603-609.
- 30) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.

小児期発症 MG において血漿浄化療法，免疫グロブリン静注療法をどのように行うか

推奨

- 血漿浄化療法・免疫グロブリン静注療法ともに，成人と同様，難治例や増悪した MG 症状には有効な手段となりうる（推奨提示 1B）。
- 免疫グロブリン静注療法は，血漿浄化療法と比較して侵襲性が低く，またブラッドアクセス確保が難しい乳幼児に有用である（推奨提示 1B）。

背景・目的

小児の川崎病において免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の有効性が確認されて以後，MG を含め，数々の自己免疫性疾患の治療に IVIg が用いられるようになった。小児期発症 MG におけるランダム化比較試験 (RCT) はないが，いくつかの記述研究において有効性が報告されている^{1~4)}。小児期発症 MG 例における血漿浄化療法に関しても同様に，小児に限局した研究は少ない^{1,2)}。このため，IVIg，血漿浄化療法に関しては，成人 MG に準じて個々に判断を行っていくしかない。IVIg は血漿浄化療法と比較して，特別な装置を必要とせず，侵襲性が低い点に優れ，幼小児には使用しやすい利点はある。また，2011 年より，IVIg は全身型 MG に保険適用となった。

解説・エビデンス

IVIg に関する 2012 年の Cochrane レビューでは，7つの RCT のメタアナリシスの結果，IVIg は成人全身型 MG の急性増悪時に有効であり，血漿浄化療法やステロイドパルス療法に劣らないと結論した⁵⁾。ただし，IVIg とステロイドパルス療法に有意差はなく，MG の慢性経過への有効性は示されなかった。小児期発症 MG 例のみを対象としたエビデンスレベルの高い研究はないが，複数の記述研究で有効性が示されている^{1~4)}。このため，小児期発症 MG 例においては，成人に準じて判断を行う。安全性に関しては，血漿浄化療法と IVIg を比較した場合，IVIg は循環動態への影響が少なく，感染症や血液凝固異常の発生頻度は低く，副作用はより少ない^{6~8)}が，効果発現は血漿浄化療法よりやや遅い。IVIg の至適投与量に関しては，RCT で 1g/kg と 2g/kg で有意差がなく⁹⁾，まだ議論の余地があるが，小児期発症 MG 例にも 2g/kg の大量投与療法，すなわち 400mg/kg/日の 5 日間連続投与を行うのが標準的な方法である。副作用は，血液粘度亢進による心不全，深部静脈血栓症，腎不全にも留意すべきであるが，これらは糖尿病など基礎疾患を有することが多い成人での報告が多く，小児ではアナフィラキシーショック，頭痛，無菌性髄膜炎などの頻度が高い。IgA 欠損症には禁忌である。

血漿浄化療法の Cochrane レビューは 2002 年からアップデートがないが，4つの RCT を検討し，血漿浄化療法による長期的効果ならびに MG 症状の急性増悪時への短期効果の明らかな有

効性を証明するのに十分ではないと結論した¹⁰⁾。一方で、特に急性増悪時における血漿浄化療法の有効性を示す記述研究は多く認められる¹⁰⁾。小児期発症 MG 例における血漿浄化療法に関しては、IVIg と同様に小児に限局した研究はなく、症例報告などの記述研究にとどまり^{1,2,11-13)}、適応に関しては成人例に準じて判断する。小児においては、年長児を除き、通常は中心静脈によるライン確保が必要である。副作用は凝固異常、血圧低下、低アルブミン血症、低カルシウム血症があげられ、時に重篤となりうる。Mandawat らの大規模コホート研究では、血漿浄化療法はIVIg と比較し侵襲性が高いことから、高齢患者や呼吸・循環に重篤な合併症を有する患者においてIVIg を推奨している⁸⁾。同様に、幼小児における血漿浄化療法に関しては慎重な検討が必要である。

近年、小児発症 MG に限局して、維持療法としてのIVIg と血漿浄化療法の有効性を比較する報告があった¹⁴⁾。眼筋型、全身型両方を含む54名の小児に対し、2～3週ごとに維持療法としてIVIg と血漿浄化療法を行った。結果、全身型においてIVIg、血漿浄化療法ともに有効性が示されたが、IVIg (50%) より血漿浄化療法 (100%) のほうがより奏効率が高かった。ただし、IVIg は乳児から可能であったのに対し、血漿浄化療法は最年少が9歳と高かった。本邦では、小児における維持療法としてのIVIg は報告はほとんどなく、評価は不十分である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

血漿浄化療法・免疫グロブリン静注療法ともに、難治例や急性増悪したMG症状には有効な手段となりうる。一方で、血漿浄化療法は、特殊な装置、ブラッドアクセスの確保、高い侵襲性などから、幼小児への導入は慎重な検討を要する。IVIg は幼小児でも比較的安全に使用可能であり、かつ2011年より保険適用となっている。

文献

- 1) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 789-802.
- 2) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 423-431.
- 3) Herrmann DN, Carney PR, Wald JJ. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. *Pediatr Neurol* 1998; **18**: 63-66.
- 4) Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2000; **22**: 40-43.
- 5) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD002277.
- 6) Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999; **52**: 629-632.
- 7) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; **41**: 789-796.
- 8) Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; **68**: 797-805.
- 9) Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1689-1693.
- 10) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275.
- 11) Snead OC 3rd, Benton JW, Dwyer D, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1980; **30**: 732-739.
- 12) Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, et al. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr* 1990; **150**: 66-68.
- 13) Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromus-*

- cul Disord 1998; 8: 561-567.
- 14) Liew WK, Powell CA, Sloan SR, et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. JAMA Neurol 2014; 71: 575-580.

Clinical Question 8-4

8. 小児期発症 MG の基本情報と治療指針

小児期発症 MG において胸腺摘除術をどのように行うか

推奨

- 思春期前発症例は寛解率が高いため、胸腺摘除術よりも免疫抑制療法の優先度が高い (推奨提示 1C)。
- 思春期以後発症例のうち、全身型、AChR 抗体陽性、発症から時間の経っていない例では、胸腺摘除の効果が期待できる (推奨提示 1C)。
- 小児期発症 MG 眼筋型では、胸腺摘除術の有効性のエビデンスはなく、難治例に限定的に検討されるべきで、基本的に推奨しない (推奨提示 1C)。

背景・目的

成人 MG では、以前は胸腺腫の有無を問わず、胸腺摘除術を選択する方針があった。しかし、2014 年のガイドラインでは、2000 年に報告された大規模なメタアナリシス¹⁾の結果を受け、「非胸腺腫 MG 患者における胸腺摘除手術の有効性を示す根拠は明確でない。全身型の治療の一選択肢として推奨はできる。」という方針変更を示した。一方で、最近、非胸腺腫例に対する多施設共同による RCT が完了し、「非胸腺腫例においても胸腺摘除が有効である」ということが高いエビデンスレベルで示された²⁾。小児においては、特に思春期前は寛解率が高いこと^{3,4)}、早期の胸腺摘除により免疫異常をきたす可能性が示唆され⁵⁾、胸腺摘除術は積極的に行われていないが、思春期以後の小児においては有効性を示す報告が多い^{3,6~9)}。

解説・エビデンス

胸腺腫関連 MG では胸腺腫摘除は必須であるが、小児期発症 MG において胸腺腫合併は非常にまれである¹⁰⁾。小児期発症 MG 非胸腺腫例における胸腺摘除術の妥当性、有効性に関しては、古くから議論がなされている。数々の後ろ向き観察研究、後ろ向き比較研究で、小児における胸腺摘除後の寛解率増加が示されているが^{6~15)}、エビデンスレベルが十分でなく、まだ結論は出していない。

小児期発症 MG、特に思春期前における胸腺摘除術の問題点は大きく 2 つあり、ひとつは寛解率が高いこと^{2,3)}、もうひとつは早期の胸腺摘除による免疫機能異常などへの危惧である⁵⁾。Andrews らは 12~16 歳の寛解率 22% に対し、11 歳以前の寛解率は 45% と高く、思春期前の小児では胸腺摘除による寛解率の改善は明らかでないと結論した⁴⁾。

心臓手術のため、生後 3 ヶ月未満という早期に胸腺摘除を行った乳児例での T 細胞数低下が問題視され⁵⁾、早期の胸腺摘除の合併症としての免疫機能低下や悪性腫瘍合併が危惧された。しかし、この報告でも、T 細胞数は減少したものの、臨床的な免疫不全を生じたかどうかは不明であり、少なくとも 1 歳以上の胸腺摘除は免疫機能異常を生じないという報告¹⁶⁾もあり、現在

では否定的な見解が多い。また、胸腺摘除により増加すると懸念された悪性腫瘍合併も、胸腺摘除の有無と関係ないと結論されている^{12,16)}。つまり、思春期前症例においては、早期の胸腺摘除は危惧された合併症は生じないものの、もともと寛解率が高く、胸腺摘除によって寛解率を改善するエビデンスも十分ないことから、免疫抑制療法と比較し、胸腺摘除の優先度は低い。

一方、思春期以後の小児期発症 MG に関しては、発症後1年以内と早期の胸腺摘除が有効であった³⁾。小児期発症 MG の胸腺摘除に関するメタアナリシスでも、早期に胸腺摘除を行った思春期の小児の寛解率が有意に高かったと結論している⁴⁾。思春期以後の青年期においても、成人と比較して有意に高い寛解率を得たという報告がある¹⁵⁾。以上より、思春期以後の小児期発症 MG 例では、思春期前と比較して胸腺摘除の効果が期待できる。

胸腺摘除術の有効性に影響する因子としては、AChR 抗体陽性、非胸腺腫、発症からの期間が短いことが優位に働く。特に発症からの期間に関しては、できるだけ早期がよいとされ、遅くとも発症後2年以内に行うほうがよいという報告もある^{3,4,9,12,14,16)}。

眼筋型においては、胸腺摘除により眼筋型から全身型への移行を抑えられるわけではないと大規模な多施設研究で報告されたが¹⁷⁾、これに逆らう報告⁷⁾もあり、結論はついていない。近年、非胸腺腫・眼筋型への胸腺摘除術のメタアナリシスが行われ、非胸腺腫・眼筋型においても胸腺摘除は有効であると結論された¹⁸⁾。加えて、成人よりも小児期発症例の眼筋型においても胸腺摘除の有効性が高いとも報告しているが¹⁸⁾、エビデンスは決して高くなく、今後、大規模な多施設共同または RCT による検討が必要である。小児期発症 MG の眼筋型では、胸腺摘除術の有効性は否定できないものの、難治症例において非常に限定的に検討されるべきで、基本的に推奨しない。

術式に関しては、成人では内視鏡的手術の有効性が報告され、術式による寛解率の差はないという報告が相次いでいる¹⁹⁾。小児においても、これまでの比較検討論文では、内視鏡手術が胸骨切開法に劣らないとされている^{20~22)}。しかし、胸腺摘除は周辺組織も含み、完全摘出が目的である点からは、体格の小さな小児において、内視鏡的手術が胸骨切開と同等の効果が得られるかは疑問であり、今後も十分な検討が必要である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

思春期前発症例は寛解率が高いため、胸腺摘除術の優先度は、免疫抑制療法より低い。思春期以後発症例のうち、全身型、AChR 抗体陽性、発症から時間の経っていない1年以内の例では、胸腺摘除の効果が期待できる。

文献

- 1) 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.
- 2) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 259-268.
- 3) Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, et al. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994; **44**: 1208-1214.
- 4) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 789-802.
- 5) Brearley S, Gentle TA, Baynham MJ, et al. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol* 1987; **70**: 322-327.

- 6) Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2013; **48**: 95-104.
- 7) Madenci AL, Li GZ, Weil BR, et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2017; **33**: 683-694.
- 8) Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, et al. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983; **13**: 504-510.
- 9) Adams C, Theodorescu D, Murphy EG, et al. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1990; **5**: 215-218.
- 10) Nikolic DM, Nikolic AV, Lavrnjic DV, et al. Childhood-onset myasthenia gravis with thymoma. *Pediatr Neurol* 2012; **46**: 329-331.
- 11) 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* 1997; **244**: 515-520.
- 12) Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *J Child Neurol* 2009; **24**: 454-459.
- 13) Hennessey IA, Long AM, Hughes I, et al. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int* 2011; **27**: 591-594.
- 14) Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 731-741.
- 15) Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, et al. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; **505**: 595-606.
- 16) Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 853-859.
- 17) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al; Study Group for Myasthenia Gravis in Japan. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci* 2004; **224**: 43-47.
- 18) Zhu K, Li J, Huang X, et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2017; **38**: 1753-1760.
- 19) Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 385-390.
- 20) Hartwich J, Tyagi S, Margaron F, et al. Robot-assisted thoracoscopic thymectomy for treating myasthenia gravis in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; **22**: 925-929.
- 21) Wagner AJ, Cortes RA, Strober J, et al. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic vs open. *J Pediatr Surg* 2006; **41**: 50-54.
- 22) Goldstein SD, Culbertson NT, Garrett D, et al. Thymectomy for myasthenia gravis in children: a comparison of open and thoracoscopic approaches. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 92-97.

小児期発症 MG において抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか

推奨

- 抗コリンエステラーゼ薬は、小児期発症 MG において眼筋型の第一選択薬であるが、対症療法に過ぎず、投与量、投与期間は必要最低限にする（推奨提示 1C）。
- 眼筋型は抗コリンエステラーゼ薬のみで寛解にいたる例もあるが、治療抵抗性の場合には速やかに免疫抑制薬（ステロイド）を導入する（推奨提示 1C）。
- 全身型では、初期から免疫抑制薬を導入し、抗コリンエステラーゼ薬は補助的な使用にとどめる（推奨提示 1C）。

背景・目的

抗コリンエステラーゼ薬は 1934 年に成人 MG への有効性を示した 1 例報告¹⁾以後、成人 MG と同様、小児期発症 MG においても有効とされているが、エビデンスの高い報告はない²⁻⁵⁾。眼筋型では、対症療法として抗コリンエステラーゼ薬投与のみで寛解する例もあるが、抗コリンエステラーゼ薬が無効である場合には速やかに免疫抑制薬を導入する³⁾。全身型では初期からステロイドをはじめとした免疫抑制薬を積極的に用いる必要があり、潜在性全身型では、抗コリンエステラーゼ薬の効果が不十分である例が多いことに留意し、免疫抑制薬導入の適切なタイミングを逃さないようにする^{6,7)}。抗コリンエステラーゼ薬はあくまでも対症療法であり、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ため、投与量、投与期間は必要最低限にすべきである。

解説・エビデンス

古くからその有用性が臨床的に確認されているために、エビデンスレベルの高い研究はない。2014 年 Cochrane レビューでも新しい報告のアップデートはなく、ネオスチグミン経鼻投与に関する小規模のクロスオーバー試験のみが検討されているに過ぎない⁸⁾。記述研究や日常臨床で、抗コリンエステラーゼ薬の効果は明らかなことから、成人 MG において第一選択薬とされているが、エビデンスには乏しい。同様に小児期発症 MG 例に限局した報告はないが、眼筋型においては第一選択薬である。眼筋型は、対症療法としての抗コリンエステラーゼ薬投与のみで寛解にいたる例もある一方で、潜在性全身型では抗コリンエステラーゼ薬の効果不十分な例が多いことが知られており⁶⁾、治療抵抗性の場合には、ステロイドなどの免疫抑制薬を、タイミングを逃さず導入する。免疫抑制薬を導入するタイミングに関する研究、報告はなく、各施設様々であるが、一般的には 2~3 ヶ月投与で無効な場合に、導入することが多い。全身型では初期からステロイドをはじめとした免疫抑制薬を積極的に用いる必要がある。

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®）、アンペニウム塩化物（マイテラーゼ®）があるが、半減期が短いピリドスチグミン臭化物が小児には使用しやすい。初期量 0.5～1 mg/kg（最大 30～60 mg/回）を 4～6 時間ごとに投与し、数日ごとに臨床像をみて最低効果量を見極める⁴⁾。1 日最大投与可能量は、文献的には成人では 120 mg/回・3 時間ごととされるが⁹⁾、小児での最大量は定まっていない。7 mg/kg/日との記載もあるが⁴⁾、実際には小児で 3～4 mg/kg/日、成人でも 180 mg/日程度にとどめ、できるだけ必要最低量で維持するよう心がける。

副作用は、悪心、腹痛、下痢、発汗、流涎、縮瞳などのムスカリン作用、線維束攣縮、筋痙攣があり、過剰投与の場合には減量する。下痢症状が強いときには硫酸アトロピンと併用する。長期使用により、神経筋接合部の形態変化、筋萎縮、視神経萎縮を生じることがあり注意を要する。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

抗コリンエステラーゼ薬はあくまでも対症療法であり、時にコリン作動性クリーゼ、長期の過剰投与により神経筋接合部の形態変化、筋萎縮、視神経萎縮を起こすことがあるため、投与量は必要最低限にすべきである。治療抵抗性の場合は漫然と投与せず、早期に免疫抑制薬に切り替えていく必要がある。

文献

- 1) Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934; 1200-1201.
- 2) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010; 17: 893-902.
- 3) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 789-802.
- 4) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. Muscle Nerve 2009; 39: 423-431.
- 5) Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2000; 2: 161-169.
- 6) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. 内科 1973; 31: 1222-1226.
- 7) 大澤真木子. 重症筋無力症. 小児神経学の進歩第 22 集, 診断と治療社, 東京, 1993; p.127-140.
- 8) Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2014; (10): CD006986.
- 9) Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. Pediatr Neurol 2013; 48: 95-104.

第 3 章 小児期発症 MG の治療

9. 小児期発症 MG の 病態ごとの治療指針

Clinical Question 9-1

9. 小児期発症 MG の病態ごとの治療指針

小児期発症眼筋型 MG をどのように治療するか

推奨

- 眼筋型 MG では通常抗コリンエステラーゼ薬にて治療を開始する (推奨提示 1C).
- 抗コリンエステラーゼ薬にて症状が改善しないときは、可及的速やかにステロイドを追加する (推奨提示 1C).

背景・目的

小児期発症 MG は臨床的には眼症状のみを呈することが多い^{1~11)}。眼症状のみで発症し、経過中も眼症状のみで経過するが、潜在性全身型が存在するのでその鑑別が必要である^{1~6)}。(CQ 8-1 に記したごとく、潜在性全身型は眼症状のみであるが、電気生理学的に四肢筋にて減衰現象を呈するものである。潜在性全身型の治療に関しては一部全身型に準ずるところがある¹²⁾。

解説・エビデンス

通常、ピリドスチグミン臭化物を少量から始め、適量まで漸増する。その量にて症状が消失している状態を維持する^{1~6)}。これで改善しない場合、または効果不十分の場合は経口ステロイドを開始する。プレドニゾロンを隔日投与とする。漸増法にて最高 2mg/kg/隔日が目安であるが、多くの場合 1~1.5mg/kg/隔日でよい^{1~6)}。純粋眼筋型は上記の治療にて完全寛解になることが多く他の免疫抑制薬を要する例はほぼない (経口ステロイド使用の実際に関しては CQ 8-2 も参照)。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

抗コリンエステラーゼ薬は対症療法であり眼筋型 MG は抗コリンエステラーゼ薬にて完全寛解にいたる症例もあるが、効果不十分な例に対してはステロイドを要する。抗コリンエステラーゼ薬を使用する際には副作用に注意する必要がある、漫然と大量に使用することは避ける。

文献

- 1) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症の治療. 薬物療法 1974; 7: 1667-1671.
- 2) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療. 最新医学 1991; 46: 2051-2056.
- 3) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察. 治療 1986; 68: 1359-1366.
- 4) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. Neuro-Ophthalmology 2007; 31: 201-205.
- 5) 野村芳子. 小児重症筋無力症. Clinical Neuroscience 2008; 26: 986-989.
- 6) 野村芳子. 小児重症筋無力症 Childhood Myasthenia gravis. 今日の小児治療指針, 第 15 版, 大関武彦ほか (総編集), 医学書院, 東京, 2012: p.650-651.
- 7) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: Myasthenia

- Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998: p.789-802.
- 8) Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 404101.
 - 9) Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol* 2007; **49**: 629-635.
 - 10) Nomura Y. Myasthenia gravis in children; issues and challenges. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2019; **10**: 96-104.
 - 11) Mansukhani SA, Bothun ED, Diehl NN, Mohny BG. Incidence and Ocular Features of Pediatric Myasthenias. *Am J Ophthalmol* 2019; **200**: 242-249.
 - 12) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. *内科* 1973; **31**: 1222-1226.

Clinical Question 9-2

[推奨を臨床に用いる際の注意点]</

Clinical Question

お

文献

小児期から成人期への transition はどうするか

回答

- 小児期発症の神経・精神疾患の患者が成人年齢に達した際、その診療の継続がスムーズに行われることが重要である。
- 上記の目的の達成のために、患者、担当医の考え、担当科の現状が考慮される必要がある。これらにつき具体的なコミュニケーションが必要である。
- 患者教育について、小児期ではまず保護者に説明することが多いが、思春期以降では患者本人にも十分に説明をすることが大切である。具体的には、予防接種が行われているか、女子の場合、将来の妊娠についての指導を行っておくことを理解してもらう。
- 医療費公費負担について小児慢性特定疾患から指定難病への移行手続きについて周知しておくことを理解してもらう。

背景・目的

多くの小児期発症の神経・精神疾患は慢性の経過をとることが多く、その治療、経過観察が成人年齢まで継続することが多い。その場合、当初担当の小児神経科から脳神経内科に担当が変わる。また、‘生涯神経学’という考えで継続的にフォローする考えもある。いずれの場合も継続性が不可欠である。具体的にその疾患の特徴も考慮される必要がある。これらを背景に transition がスムーズに行われる必要がある。

解説・エビデンス

Transition に際して、患者の考え、希望がまず考慮される必要がある。担当医の考えも検討される必要がある。また、施設側の対応・受け入れに關するルールも課題となることもある。現実的にはこれらの条件が必ずしも一定ではない。

文献

- 1) Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37: 141-149.
- 2) Segawa M. The Changing Roles of Pediatric Neurologists in Japan, In: Neurology and Public Health in Japan (Proceeding of the Congress on Neurology and Public Health in Japan, 26-28 September 1995), Kondo K. et al (eds), WHO, Geneva, 1997; p.125-129.
- 3) 瀬川昌也. 小児神経学の目的と役割. 脳と発達 2001; 33: 2.
- 4) 野村芳子. 小児神経学クリニックにおける現状と課題. 特集 第 46 回日本小児神経学会総会 シンポジウム II : 小児神経科専門医とキャリアオーバー. 脳と発達 2005; 37: 231-238.
- 5) 瀬川昌也. 神経疾患のキャリアオーバー. 特集: 小児神経・精神疾患臨床のトランジション. 日本臨牀 2010; 68: 7-12.
- 6) 野村芳子. 重症筋無力症. 特集: 小児神経・精神疾患臨床のトランジション. 日本臨牀 2010; 68: 39-44.

第 4 章

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)

10. LEMS の基本情報

Clinical Question 10-1

10. LEMS の基本情報

LEMS の病因は何か

回答

- LEMS は、50%以上に悪性腫瘍、主に小細胞肺癌を合併する傍腫瘍性神経症候群である。
- LEMS 患者の約 90%に、神経終末の活性帯に局在する P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (VGCC) 抗原に対する自己抗体が生じ、その結果、神経筋接合部と自律神経の刺激伝達が障害される自己免疫疾患でもある。
- 2022 年現在、病因としてその病原性が認められている自己抗体は、P/Q 型 VGCC 抗体である。

背景・目的

ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) は、癌合併の有無にかかわらず、シナプス前終末の活性帯からのアセチルコリン放出障害により、四肢の筋力低下と腱反射低下、および、自律神経症状を呈する神経筋接合部・自律神経の自己免疫疾患である¹⁻³⁾。

LEMS 研究の歴史は、1953 年、英国の Anderson らが進行性筋力低下を主訴とした小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma : SCLC) 症例を報告したことに始まる⁴⁾。1957 年、米国の Eaton と Lambert は、悪性腫瘍と関連する神経筋接合部異常を持つ 6 名の患者が MG の電気生理学的特徴と異なる所見を呈することを報告し⁵⁾、以後、Eaton-Lambert 症候群と呼ばれた。神経筋接合部異常の原因として、悪性腫瘍に対する免疫反応で生じる自己抗体が検討され、傍腫瘍性神経症候群の概念に発展した⁶⁾。

1980 年代には、LEMS の研究に関して大きな進歩が 2 つあった。ひとつは、病因として自己抗体説の提唱である。1981 年に英国の Lang らが、LEMS 患者免疫グロブリン G (immunoglobulin G : IgG) をマウスに投与し、横隔膜活動電位が低下することを証明し、受動免疫に成功した⁷⁾。翌年、Newsom-Davis は、LEMS 患者の神経症状が血漿交換によって改善することを報告し、その論文のなかで、これまでの Lambert の功績を称え、Lambert-Eaton 筋無力症候群と呼ぶことを提唱した⁸⁾。彼らは、LEMS IgG が培養ヒト小細胞癌株における K^+ 誘導 $45Ca^{2+}$ フラックスを有意に減少させることを報告し、腫瘍の電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channels : VGCCs) に対して生じた自己抗体が運動神経終末の VGCCs に交差反応して LEMS を引き起こす可能性を示した⁹⁾。その作用機序は、補体介在性膜破壊ではなく、cross linking VGCC down-regulation 仮説を提唱した¹⁰⁻¹²⁾。さらに、Newsom-Davis らの英国グループはメイヨークリニックとの共同研究により、LEMS 患者の責任病巣が神経終末の活性帯であることを、凍結切断法を用いて示した¹³⁾。これらの研究結果により、LEMS 患者では、神経終末部の活性帯に局在する VGCCs に対する自己抗体が関与していることが明らかになった。

もうひとつの進歩は、LEMS の神経症状として自律神経症状が認知されたことである。自律

神経症状を有する LEMS 患者の症例報告に始まり^{14,15)}、コホート研究で、自律神経症状のなかでドライマウスが最も頻度が高い自律神経症状であることが報告された^{16,17)}。その後、LEMS 患者の IgG を用いた動物への受動免疫により、自律神経症状も LEMS の神経症状であることが証明された^{18,19)}。

1990 年代には、病原性自己抗体の測定法が開発され、1995 年、貝毒の ω -conotoxin MVIIC を用いた P/Q 型 VGCC 抗体測定法が報告された^{20,21)}。その後の 25 年間で、この測定法が LEMS 診断の標準となり、コホート研究²²⁻²⁵⁾ がなされ、LEMS の臨床像が詳細に解明された (CQ 10-3 を参照)。ここでは、病因に関する研究に焦点を当てて解説した。

解説・エビデンス

1) LEMS と神経内分泌癌

症例集積研究は、1988 年、英国の O'Neill らの報告に始まる¹⁶⁾。この報告では、LEMS 患者 50 名のうち 25 名が悪性腫瘍 (25 例中 21 例が小細胞肺癌) を合併していた。その後の悪性腫瘍合併率は、本邦 (2002 年, $n=110$) で 61%²²⁾、オランダ (2008 年, $n=97$) で 54%²³⁾、そして、中国 (2019 年, $n=50$) で 46%²⁴⁾ と報告されている。これらの 3 つ報告の悪性腫瘍は、全例が小細胞肺癌であった。これらと O'Neill らの報告と合計すると、LEMS における悪性腫瘍と小細胞肺癌の合併率は、それぞれ 54.4% (307 例中 167), 53.1% (307 例中 163) であった。以上の結果と後述する自己抗体の結果より、LEMS の 50% 以上は小細胞肺癌などの悪性腫瘍を合併しそのほとんどで P/Q 型 VGCC 抗体が陽性である。残りが悪性腫瘍非合併群でその多くは自己抗体が認められる自己免疫性と推察されている。一方、小細胞肺癌の方から LEMS 発症をみると、前向きコホート研究から、小細胞肺癌の約 3% にしか LEMS を合併しないと報告されている²⁵⁾。近年、メルケル細胞癌などの神経内分泌癌を合併した LEMS の症例報告が注目されている²⁶⁻³⁰⁾。メルケル細胞癌は皮膚の神経内分泌癌とも呼ばれ、神経内分泌マーカーであるクロモグラニン A、シナプトフィジ、および CD56 などの発現を証明する免疫染色が診断に用いられる。メルケル細胞癌は、これらの神経内分泌マーカーに加えて、P/Q 型 VGCC 蛋白質を発現することが推測される。小細胞肺癌も、肺に発生する神経内分泌癌に属する。LEMS 患者では、肺に生じる小細胞癌が最も頻度が高く、その発癌の過程で P/Q 型 VGCC 蛋白質を発現しやすいことが考察される。

2) P/Q 型 VGCC 抗体の臨床意義

1995 年 Motomura ら²⁰⁾ と Lennon ら²¹⁾ は、イモ貝の神経毒である ω -conotoxin MVIIC を用いた P/Q 型 VGCC 抗体測定法を報告した。それぞれの論文で、85% と 95% という陽性率と特異性の高い自己抗体測定結果を報告した。他の VGCCs として N 型 VGCC や L 型 VGCC 抗体が報告されたが、その陽性率は低く、N 型 VGCC 抗体の陽性率は 30~50%^{21,31,32)}、L 型はさらに低い結果であった³²⁾。VGCC 抗体以外の自己抗体としては、synaptotagmin 抗体^{33,34)}、muscarinic AChR 抗体³⁵⁾、そして SOX1³⁶⁾ などが報告された。これらの測定法の陽性率が、P/Q 型 VGCC 抗体測定法の結果を上回ることにはなかった。一方、Zalewski らのメイヨークリニックの米国グループは、筋無力症候群を伴わない腫瘍随伴神経学的自己免疫の評価でみつかった VGCC 抗体を有する 236 人の患者を検討した。その結果、脳症、運動失調、ミエロパチー、ニューロパチー、神経筋接合部障害、ミオパチーなどの神経疾患の 3.4%、健康な対照群の 1.7%、神経

学的に無症候性の肺癌対照群の4%で、低い抗体価で陽性であった。結論として、VGCC抗体血清陽性患者ではその表現型と癌型は多様で、特に中程度および低い抗体価では、結果を慎重に解釈すべきとした³⁷⁾。この結果は、P/Q型VGCCsが、神経筋接合部だけでなく、自律神経系、および小脳などに分布していることを反映していると考えられる。以上、自己抗体検索からは、P/Q型VGCC抗体が病因の第一候補と考察される。

3) P/Q型VGCCsはLEMSの標的抗原か

基礎研究の立場から、VGCCsは、電気生理学的に5種類(L, N, P/Q, R, T)、遺伝子レベルでは10種類に分類される³⁸⁾。哺乳動物骨格筋支配運動神経終末からのACh放出はP/Q型VGCC阻害薬では阻害されるが、N型VGCCやL型VGCC阻害薬では影響を受けないことが知られている³⁹⁾。さらには、P/Q型VGCCsを含むニューロン細胞を用いた研究結果は、LEMS患者IgGがP/Q型VGCCsに作用することによって神経伝達物質の放出を阻害するという直接的な証拠が証明された^{40, 41)}。このような基礎研究も、「P/Q型VGCC抗体がLEMSの病原性自己抗体である」という仮説を支持している。一方、ペプチドやリコンビナントを用いたVGCCsやsynaptotagminなどの蛋白質による免疫動物モデルは報告されているが^{42, 43)}、精製P/Q型VGCCs蛋白質を免疫することによる動物LEMSモデルは成功していないため、LEMSにおける病原性については検討の余地が残る。

文献

- 1) Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 2018; **36**: 379-394.
- 2) Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2016; **7**: 238-245.
- 3) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. P/Q型カルシウムチャンネル抗体とランバート・イートン筋無力症候群. *BRAIN and NERVE* 2018; **70**: 341-355.
- 4) Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia: prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet* 1953; **265**: 1291-1293.
- 5) Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 1957; **163**: 1117-1124.
- 6) Vincent A, Lang B, Newsom-Davis J. Autoimmunity to the voltage-gated calcium channel underlies the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a paraneoplastic disorder. *Trends Neurosci* 1989; **12**: 496-502.
- 7) Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981; **2**: 224-226.
- 8) Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982; **5**: S17-S20.
- 9) Roberts A, Perera S, Lang B, et al. Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits 45Ca^{2+} flux in a human small cell carcinoma line. *Nature* 1985; **317**: 737-739.
- 10) Prior C, Lang B, Wray D, Newsom-Davis J. Action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG at mouse motor nerve terminals. *Ann Neurol* 1985; **17**: 587-592.
- 11) Lang B, Newsom-Davis J, Peers C, et al. The effect of myasthenic syndrome antibody on presynaptic calcium channels in the mouse. *J Physiol* 1987; **390**: 257-270.
- 12) Peers C, Johnston I, Lang B, Wray D. Cross-linking of presynaptic calcium channels: a mechanism of action for Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies at the mouse neuromuscular junction. *Neurosci Lett* 1993; **153**: 45-48.
- 13) Fukunaga H, Engel AG, Lang B, et al. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; **80**: 7636-7640.
- 14) Heath JP, Ewing DJ, Cull RE. Abnormalities of autonomic function in the Lambert Eaton myasthenic syn-

- drome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 436-439.
- 15) Khurana RK, Koski CL, Mayer RF. Autonomic dysfunction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1988; **85**: 77-86.
 - 16) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111** (Pt 3): 577-596.
 - 17) O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998; **50**: 88-93.
 - 18) Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis J. Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* 1997; **42**: 147-156.
 - 19) Houzen H, Hattori Y, Kanno M, et al. Functional evaluation of inhibition of autonomic transmitter release by autoantibody from Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998; **43**: 677-680.
 - 20) Motomura M, Johnston I, Lang B, et al. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; **58**: 85-87.
 - 21) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1467-1474.
 - 22) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
 - 23) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
 - 24) Liu Y, Xi J, Zhou L, et al. Clinical characteristics and long term follow-up of Lambert-Eaton myasthenia syndrome in patients with and without small cell lung cancer. *J Clin Neurosci* 2019; **65**: 41-45.
 - 25) Payne M, Bradbury P, Lang B, et al. Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; **5**: 34-38.
 - 26) Siau RT, Morris A, Karoo RO. Surgery results in complete cure of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; **67**: e162-e164.
 - 27) Simmons DB, Duginski TM, McClean JC, et al. Lambert-eaton myasthenic syndrome and merkel cell carcinoma. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 325-326.
 - 28) Pavolucci L, Giannini G, Giannoccaro MP, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and lambert-eaton myasthenia in a patient with merkel cell carcinoma and voltage-gated calcium channel antibodies. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 998-1000.
 - 29) Takasugi J, Shimamura M, Koda T, et al. A case of paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with neuroendocrine carcinoma of the oropharynx. *Intern Med* 2018; **57**: 587-590.
 - 30) Nguyen ND, Simmons DB, Bersabe AR, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and merkel cell carcinoma. *Cutis* 2019; **103**: E19-E23.
 - 31) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997; **147**: 35-42.
 - 32) el Far O, Marqu  ze B, Leveque C, et al. Antigens associated with N- and L-type calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurochem* 1995; **64**: 1696-1702.
 - 33) Takamori M, Takahashi M, Yasukawa Y, et al. Antibodies to recombinant synaptotagmin and calcium channel subtypes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1995; **133**: 95-101.
 - 34) Hajela RK, Atchison WD. The proteins synaptotagmin and syntaxin are not general targets of Lambert-Eaton myasthenic syndrome autoantibody. *J Neurochem* 1995; **64**: 1245-1251.
 - 35) Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H. Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 1230-1235.
 - 36) Berger B, Dersch R, Ruthardt E, et al. Prevalence of anti-SOX1 reactivity in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 2016; **369**: 342-346.
 - 37) Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH, et al. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 220-227.
 - 38) Catterall WA. Signaling complexes of voltage-gated sodium and calcium channels. *Neurosci Lett* 2010; **486**: 107-116.
 - 39) Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 2015; **67**: 821-870.
 - 40) Pinto A, Gillard S, Moss F, et al. Human autoantibodies specific for the α 1A calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium currents in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 8328-8333.
 - 41) Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via

- P/Q Ca^{2+} channels. *Neurology* 2015; **84**: 575-579.
- 42) Takamori M, Hamada T, Komai K, et al. Synaptotagmin can cause an immune-mediated model of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in rats. *Ann Neurol* 1994; **35**: 74-80.
- 43) Takamori M, Iwasa K, Komai K. Antigenic sites of the voltage-gated calcium channel in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 625-635.

Clinical Question 10-2

10. LEMS の基本情報

LEMS の診断はどのように行うか

回答

- LEMS の診断基準 2022 を提示した。
- LEMS 症状があり、LEMS に特異的な反復刺激試験異常のすべてが証明されれば診断できる。
- LEMS 症状があり、LEMS に特異的な反復刺激試験異常の一部と P/Q 型カルシウムチャネル抗体が証明されれば診断できる。

背景・目的

LEMS の診断は症状、反復刺激試験の異常、病源性自己抗体から行われる。LEMS は傍腫瘍性神経症候群の代表的疾患であるが、LEMS の約 40% には癌の合併がみられない¹⁾。LEMS の症状は神経筋接合部障害に起因する神経筋症状と自律神経症状に大別される。LEMS の反復刺激試験では複数の異常所見がみられるが、それぞれ正常・異常を判別する波形やカットオフ値の設定が重要となる。LEMS では病源性自己抗体として P/Q 型カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel : VGCC) 抗体が高率に検出される。しかしながら、MG の診断における AChR 抗体や MuSK 抗体と比較して、診断上に重要性は低い (CQ 3-1 参照)。なぜならば、P/Q 型 VGCC 抗体は必ずしも LEMS だけに検出される特異的自己抗体ではないからである。実際、小細胞肺癌患者の一部には、P/Q 型 VGCC 抗体が陽性で LEMS ではない症例が存在する。つまり、担癌患者で筋力低下と腱反射低下がみられ、P/Q 型 VGCC 抗体が陽性であった場合に LEMS と誤診される可能性がある。したがって、LEMS の診断には反復刺激試験の異常を証明することが必須である。

解説・エビデンス

LEMS 診断基準 2022 は MG 診断基準 2022 と同様に “false negative” を少なくするように配慮して作成された。A の症状には、過去の国内外の臨床統計から LEMS で高率にみられる 3 症状を取り上げた。B の反復刺激試験の異常には 3 つの異常所見をあげ、診断率を上げるため、B(3) の漸増現象を最重要所見とした。C の病源性自己抗体として P/Q 型 VGCC 抗体を取り上げたが、MG 診断基準 2022 と異なり、反復刺激試験の異常を補完する診断項目にとどめた。以上のように、LEMS 診断基準 2022 は、本ガイドラインの基本方針である “false negative” を少なくするように配慮しながら作成されている (表 1)。

診断基準の各項目について以下に説明を加える。

①症状

四肢近位筋の筋力低下、腱反射低下、自律神経症状の 3 項目を採用した。四肢筋力低下は近位筋から遠位筋へ、下肢から上肢へ進展することが多く、90% 以上の症例で下肢筋力低下がみ

表1 LEMS 診断基準 2022

A. 症状
(1) 四肢近位筋の筋力低下 (2) 腱反射低下 (3) 自律神経症状
B. 反復刺激試験の異常
(1) 1 発目の複合筋活動電位の振幅低下 (2) 低頻度刺激 (2～5Hz) で 10%以上の漸減現象 (3) 高頻度刺激 (20～50Hz) あるいは 10 秒間の最大随意収縮後に 60%以上の漸増現象
C. 病理性自己抗体
P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体
D. 判定
以下の場合, LEMS と診断する. A のうち (1) を含む 2 項目以上があり, B の 3 項目がすべて認められる. A のうち (1) を含む 2 項目以上があり, B のうち (3) を含む 2 項目以上を満たし, C が陽性.

(注) B, C については本文を参照

られる。MG と比較して眼症状の出現は低率で²⁻⁴⁾、眼症状や球症状の合併率は病期によって異なる¹⁾。腱反射低下は 85～92% の症例でみられるとする報告がある一方、必ずしも高感度ではないとする報告もある¹⁾。反復運動による筋力の増強や腱反射の運動後増強 (post-exercise facilitation) は LEMS に特徴的な所見と考えられるが、統計的には 40～50% の症例でしかみられない¹⁾。自律神経症状としては、口渇が最も高頻度で、膀胱直腸障害、勃起障害、眼の調節障害などがある。欧米の LEMS では自律神経症状が高率に合併するが、本邦では自律神経症状の合併が 37% と比較的低頻度である¹⁾。

②反復刺激試験

反復刺激試験の異常として、1 発目の複合筋活動電位の振幅低下、低頻度刺激 (2～5Hz) で 10%以上の漸減現象、高頻度刺激 (20～50Hz) あるいは 10 秒間の最大随意収縮後に 60%以上の漸増現象の 3 項目を採用した。LEMS の反復刺激試験は MG と異なり、遠位筋を被検筋としても感度は低下しない。このため、一般には固定しやすい小指外転筋などの手内在筋を被検筋として行う⁵⁾。

低頻度 (2～5Hz) の反復刺激試験における減衰率は、第 1 刺激における複合筋活動電位 (compound muscle action potential : CMAP) の振幅に対する、後続する CMAP のうちの最小振幅の比率 (%) で表現する。通常、刺激頻度 3Hz で 10 回の電気刺激を行い、減衰率が 10%以上になった場合を異常とする。3Hz の刺激では 4 あるいは 5 発目でアセチルコリンの放出量が最低になるため、1 発目に対する 4 あるいは 5 発目の比率を減衰率と定義する。図 1 に LEMS 患者の尺骨神経刺激、小指外転筋記録による反復刺激試験の結果を示す。1 発目に比べて 2 発目以降は減衰し、5 発目が最小振幅 (減衰率 25%) で、1 発目から直線的に CMAP が低下している (progressive decrement pattern)。この直線的な漸減パターンは MG における U-型 (あるいは J-型) 漸減パターンと対比され、LEMS に特徴的とされている⁶⁾。

LEMS の電気生理学的な漸増現象は、高頻度 (20～50Hz) の電気刺激でも、10 秒間の最大随意収縮後 (post-exercise stimulation) でも記録することができる。しかしながら、高頻度刺激は強い痛みを伴うため、現在では 10 秒間の最大随意収縮後の CMAP の増大を記録すること (post-exercise facilitation : PEF) が推奨されている⁷⁾。PEF は非常に高感度で (84～96%)、特異度が

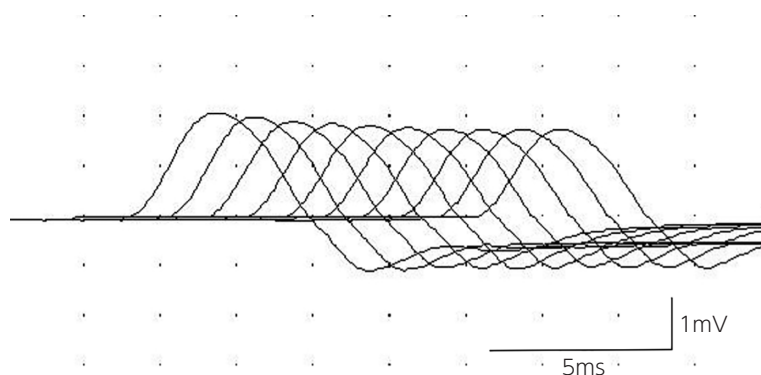


図1 LEMS 症例の小指外転筋で施行した 3Hz の低頻度反復刺激試験
第 1 刺激における CMAP が直線的に 10%以上減衰している。

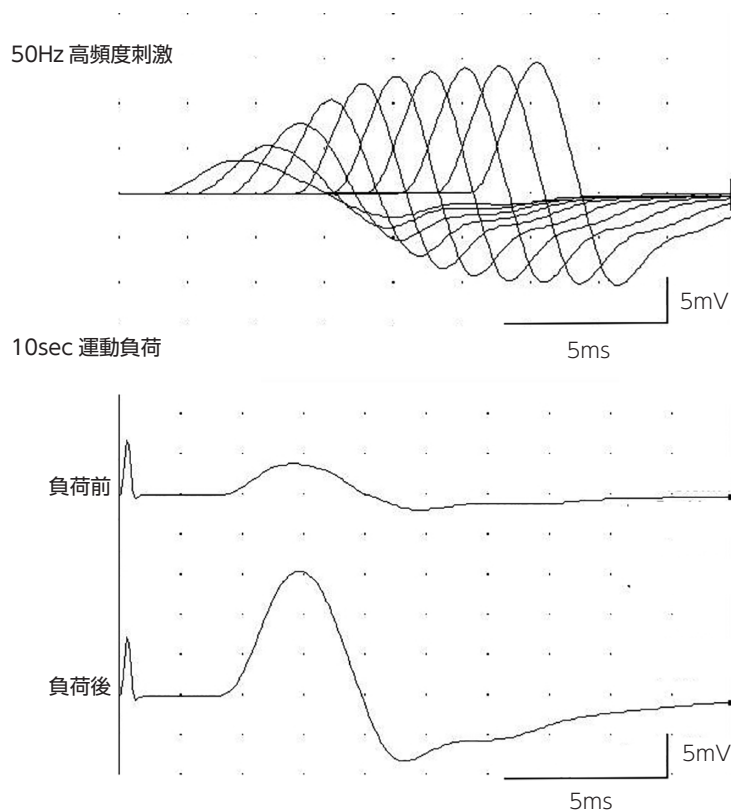


図2 LEMS 症例の小指外転筋で施行した 50Hz の高頻度反復刺激試験と 10 秒間の運動負荷試験

50Hz の高頻度刺激では 250%の CMAP 増大, 10 秒間の運動負荷では 300%の CMAP 増大がみられる。

100%と報告されている¹⁾。増大率のカットオフ値を 100%ではなく、60%とすることで、特異度が 99%に保たれたまま感度が 97%に上昇する (図 2)⁸⁾。

③病原性自己抗体

P/Q型 VGCCは運動神経終末、自律神経、小脳分子層など神経系に広く分布していることが知られている⁹⁻¹¹⁾。メイヨークリニックにおいて抗VGCC抗体陽性患者236人の腫瘍随伴神経症状を調べたところ、筋無力症候群以外に脳症、小脳失調、脊髄症、ミオパチーなど多岐にわたっていた¹²⁾。肺小細胞癌に合併するLEMSではほぼ100%検出されと考えられているが、逆にP/Q型VGCC抗体陽性で臨床症状がLEMSに合致しない病態も存在する¹³⁾。このため神経症状があってもP/Q型VGCC抗体陽性でもLEMSと診断するためには、反復刺激試験によって神経筋接合部障害を証明する必要がある。なお、2021年9月にLEMSの診断補助を目的としたRIA法によるP/Q型VGCC抗体検査が保険収載された。

文献

- 1) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
- 2) O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 1988; **111**: 577-596.
- 3) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
- 4) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
- 5) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 213-217.
- 6) Sanders DB, Cao L, Massey JM, et al. Is the decremental pattern in Lambert-Eaton syndrome different from that in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 1274-1277.
- 7) Hatanaka Y, Oh SJ. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 572-575.
- 8) Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: review of recent literature. *Muscle Nerve* 2015; **52**: 455-462.
- 9) Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992; **42**: 1944-1950.
- 10) Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; **120**: 1279-1300.
- 11) Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; **59**: 764-766.
- 12) Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH, et al. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 220-227.
- 13) Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 159-162.

Clinical Question 10-3

10. LEMS の基本情報

LEMS の症状は (LEMS を見逃さないために)

回答

- LEMS の中核となる症状は四肢近位部の筋力低下, 自律神経障害, 腱反射の低下である。
- LEMS は代表的な傍腫瘍性神経症候群のひとつであり, 肺小細胞癌を伴う LEMS ではより重度の筋力低下とその進行性が顕著である。
- 筋力低下が軽度の症例, あるいは小脳失調がある症例でも鑑別診断において LEMS の可能性を考慮し, 電気生理学的検査を検討する。
- 近年, 悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬使用に伴って LEMS を発症する症例も報告されている。

背景・目的

LEMS の診断には臨床症状, 電気生理学的検査, 血清学的検査が必要である。希少疾患である LEMS の診断の第一歩は臨床的特徴を理解することである。LEMS に関する総説に記されているとおり, 中核となる症状は四肢近位部の筋力低下, 自律神経障害, 腱反射の低下 (もしくは消失) の3つである¹⁻⁵⁾。眼筋を含む顔面筋の筋力低下, 球症状, 遠位部の筋力低下も起こりうる。LEMS は代表的な傍腫瘍性神経症候群であり, 肺小細胞癌を伴う LEMS ではより重度の筋力低下とその進行性が顕著とする報告もある^{2,6)}。LEMS では肺小細胞癌など腫瘍との関連を念頭に置くことが重要であり, 腫瘍のスクリーニングとしては他に前立腺癌, 乳癌, 胸腺腫, リンパ腫などの必要性が報告されている¹⁻⁵⁾。小児 LEMS 症例も集積されつつあり, 神経芽腫, リンパ腫などの併存が確認されている⁷⁻⁹⁾。近年は悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬使用に伴う LEMS 発症症例も報告され, 注意が必要である^{10,11)}。

解説

LEMS の症状に関するケースシリーズ研究は1988年のO'Neillらの報告に始まる¹²⁾。この報告ではLEMS 50症例 (うち25症例が悪性腫瘍合併) を集積し, 臨床像は悪性腫瘍合併群・非合併群・全体に分けて詳細に検討されている。この報告においてLEMS 全体では下肢筋力低下は100%, 上肢筋力低下は78%にみられ, 自律神経障害 (頻度の高いものはドライマウス, 性機能障害) が80%, 腱反射・消失は92%と高頻度にみられている。腱反射に関しては強収縮後増強を78%に認めたとしている。この強収縮後増強については電気生理学的評価を踏まえて, LEMS に一般的でないとする報告もあるが¹³⁾。腱反射低下・消失は高頻度にみられる診察所見であり, 実臨床では試すべき診察手技と考える。その後のケースシリーズ研究ではやはり四肢 (特に下肢) の筋力低下, 続いて球症状と眼筋症状があり, 呼吸筋症状は低頻度である (表1)^{6,12,14-17)}。表1に示すとおり, LEMS においては眼筋症状や球症状などをきたしうるが, これらに絞って検討

表1 これまでの LEMS ケースシリーズ研究

	O'Neill ら ¹²⁾	Nakao ら ¹⁴⁾	Titulaer ら ¹⁵⁾	Abenroth ら ¹⁶⁾	Liu ら ¹⁷⁾
報告年	1988	2002	2008	2017	2019
症例数	50	110	97	48	50
国	英	日	蘭	米国* ²	中
男性例 (%)	64	66	57	98	64
平均発症年齢 (歳)	54	62	57	60	56
悪性腫瘍合併 (%)	50	61 (SCLC * ¹)	54 (SCLC * ¹)	58 (SCLC * ¹)	46 (SCLC * ¹)
下肢筋力低下 (%)	100	97	100	83	100
上肢筋力低下 (%)	78	80	82		
複視 (%)	25	5	38	38	48
眼瞼下垂 (%)	21	28	46		
構音障害 (%)	12		64	33	68
咀嚼障害 (%)	8		32		
嚥下障害 (%)	12		43		
呼吸筋障害 (%)	6	5			10
自律神経障害 (%)	80	37		19	80
ドライマウス (%)	37	31	78		56 * ³
性機能障害 (%)	13	4	65		19
便秘 (%)	9	11	29		26
排尿障害 (%)					20
腱反射低下 (%)	92	85			100
腱反射の強収縮後増強 (%)	78				
小脳失調 (%)		9	9	2	14

*¹. 合併する悪性腫瘍は小細胞肺癌 (small cell lung cancer : SCLC) のみ。

*². 米国退役軍人を対象に展開されている健康情報システム (Veterans Health Information Systems and Technology Architecture : VistA) による調査

*³. ドライマウスとドライアイの併存

した報告^{18~20)}、悪性腫瘍を伴わない LEMS^{21, 22)} LEMS の長期経過^{23~25)} などに関する報告もこれまでになされている。筋力低下が軽度である場合や小脳失調を合併する場合 (後述) は LEMS の診断にたどりつくまでに時間を要することがある^{26, 27)}。また、LEMS と鑑別を要する疾患として Guillain-Barré 症候群と筋萎縮性側索硬化症はよくあげられており^{1, 3, 28, 29)}、LEMS を考慮するときには電気生理学的検査を行うことが肝要である。

自律神経障害の出現頻度は 19~95% と非常に幅広いが、自覚もしくは他覚症状のアンケート調査に頼っているものが多いことに起因すると考える。現在までの臨床研究では自律神経症状としてドライマウス、性機能障害、便秘が高頻度にみられている (表 1)^{6, 12, 14~17)}。今後は自律神経障害のドメイン分布などに関して、より詳細な症候や自律神経検査に基づいた研究^{30~32)}、あるいは自律神経系に対する自己抗体とその作用などに関する免疫学的研究^{33~37)}、さらには治療反応性の視点からみた LEMS の自律神経障害のメカニズムに関する検討³⁸⁾ が求められよう。小脳失調については 2~14% と一定の割合で合併することが表 1 からわかるが、詳細は項目 CQ 10-4 を参照されたい。

文献

- 1) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-107.
- 2) Gilhus NE. Lambert-eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 973808.
- 3) Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 2328-2336.
- 4) Evoli A, Liguori R, Romani A, et al. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci* 2014; **35**: 515-520.
- 5) Schoser B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol* 2017; **264**: 1854-1863.
- 6) Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle Nerve* 2005; **32**: 226-229.
- 7) Morgan-Followell B, de Los Reyes E. Child neurology: diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in children. *Neurology* 2013; **80**: e220-e222.
- 8) Hajjar M, Markowitz J, Darras BT, et al. Lambert-Eaton syndrome, an unrecognized treatable pediatric neuromuscular disorder: three patients and literature review. *Pediatr Neurol* 2014; **50**: 11-17.
- 9) Portaro S, Parisi D, Polizzi A, et al. Long-term follow-up in infantile-onset Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Child Neurol* 2014; **29**: NP58-NP61.
- 10) Nakatani Y, Tanaka N, Enami T, et al. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Nivolumab in a Patient with Squamous Cell Lung Cancer. *Case Rep Neurol* 2018; **10**: 346-352.
- 11) Agrawal K, Agrawal N. Lambert-Eaton myasthenic syndrome secondary to nivolumab and ipilimumab in a patient with small-cell lung cancer. *Case Rep Neurol Med* 2019; **2019**: 5353202.
- 12) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111**: 577-596.
- 13) Odabasi Z, Demirci M, Kim DS, et al. Postexercise facilitation of reflexes is not common in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2002; **59**: 1085-1087.
- 14) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
- 15) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
- 16) Abenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 421-426.
- 17) Liu Y, Xi J, Zhou L, et al. Clinical characteristics and long term follow-up of Lambert-Eaton myasthenia syndrome in patients with and without small cell lung cancer. *J Clin Neurosci* 2019; **65**: 41-45.
- 18) Young JD, Leavitt JA. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: ocular signs and symptoms. *J Neuroophthalmol* 2016; **36**: 20-22.
- 19) Tang Y, Wang K, Chen Z, et al. Ophthalmoplegia associated with lung adenocarcinoma in a patient with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e6484.
- 20) Cammaert LA, Macleod AD, Mackay GA, Duncan CW. Reversible tongue atrophy in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2019; **93**: 459-460.
- 21) Pellkofer HL, Armbruster L, Linke R, et al. Managing non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical characteristics in 25 German patients. *J Neuroimmunol* 2009; **217**: 90-94.
- 22) Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. Non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a brief review of 10 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; **68**: 849-854.
- 23) Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 212-217.
- 24) Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, Lang B. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2017; **88**: 1334-1339.
- 25) Lipka AF, Bolding MI, van Zwet EW, et al. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2020; **94**: e511-e520.
- 26) Denys EH, Lennon VA. Asymptomatic Lambert-Eaton syndrome. *Muscle Nerve* 2014; **49**: 764-767.
- 27) Gökçal E, Gürsoy AE, Asil T, Ertaş M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with a twenty-three-year delay in diagnosis. *Noro Psikiyatr Ars* 2017; **54**: 189-190.
- 28) van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syn-

- drome. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 939-950.
- 29) Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; **377**: 942-955.
 - 30) Heath JP, Ewing DJ, Cull RE. Abnormalities of autonomic function in the Lambert Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 436-439.
 - 31) Clark CV, Newsom-Davis J, Sanders MD. Ocular autonomic nerve function in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Eye (Lond)* 1990; **4**: 473-481.
 - 32) Waterman SA. Autonomic dysfunction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Auton Res* 2001; **11**: 145-154.
 - 33) García KD, Mynlieff M, Sanders DB, et al. Lambert-Eaton sera reduce low-voltage and high-voltage activated Ca²⁺ currents in murine dorsal root ganglion neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; **93**: 9264-9269.
 - 34) Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis J. Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* 1997; **42**: 147-156.
 - 35) O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998; **50**: 88-93.
 - 36) Houzen H, Hattori Y, Kanno M, et al. Functional evaluation of inhibition of autonomic transmitter release by autoantibody from Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998; **43**: 677-680.
 - 37) Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H. Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 1230-1235.
 - 38) Satoh K, Motomura M, Suzu H, et al. Neurogenic bladder in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *J Neurol Sci* 2001; **183**: 1-4.

Clinical Question 10-4

10. LEMS の基本情報

PCD-LEMS とは何か

回答

- 亜急性小脳失調症が傍腫瘍性自己免疫機序で発症することがあり、傍腫瘍性小脳変性症 (PCD) と呼ばれる。
- LEMS の 10% 以下に小脳失調症が合併する。その場合、ほとんどの例が悪性腫瘍 (小細胞肺癌, SCLC) を合併しており PCD with LEMS (PCD-LEMS) と呼ばれる。
- P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体 (P/Q-VGCC 抗体) が、神経筋接合部のみならず小脳に対しても病因的に作用する可能性が示唆されている。

背景・目的

亜急性小脳失調症と LEMS はともに傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndromes : PNS) の古典的病態に含まれ¹⁾ 前者は傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration : PCD) と呼ばれる^{2~4)}。

LEMS, 亜急性小脳失調症, 悪性腫瘍 (ほとんどが小細胞肺癌) の三者がまれに合併することが古くから報告されてきたが^{5~9)}、本邦の研究者によって PCD with LEMS (PCD-LEMS) と命名された^{10~13)}。

解説・エビデンス

1) PCD の概略

PCD は免疫介在性疾患で、悪性腫瘍と神経細胞が共通して発現する細胞内抗原 (onconeural antigens) に対する抗神経抗体が検出されることが多い。PCD と関連が強い悪性腫瘍として、肺癌 (特に小細胞肺癌)、卵巣癌、乳癌、および悪性リンパ腫が知られており、それぞれ特徴的な抗神経抗体 (Hu 抗体, Yo 抗体, Ri 抗体など) が陽性となることが多い^{1~4)}。小細胞肺癌患者が PCD を発症した場合、約半数は Hu 抗体が陽性で最終的には広汎性・多巣性に神経障害を呈する^{1, 3, 4, 14)}。一方、Hu 抗体陰性例は中枢神経系障害が小脳にとどまることが多く、LEMS を合併しやすいことが知られてきた^{1, 4, 5~8, 14, 15)}。

2) LEMS と PCD の関係, PCD-LEMS の定義

小脳失調症が LEMS に合併しうるのは、Eaton, Lambert らによる原著のなかですでに記載されている⁵⁾。本邦 Satoyoshi らが LEMS に合併した PCD の最初の剖検例を報告しており、小脳プルキンエ細胞のほぼ完全な脱落が認められた^{6, 7)}。LEMS 患者複数例を対象とした臨床研究では患者の約 10% に小脳失調症が合併し、その場合、ほとんどの例が小細胞肺癌を合併していた^{11~13, 16~18)}。以上を踏まえて、Fukuda らは悪性腫瘍 (小細胞肺癌)、PCD, LEMS の三者が合併する病態を

PCD with LEMS (PCD-LEMS) と命名した¹⁰⁻¹³⁾。

Clouston らは小細胞肺癌あるいは LEMS を合併した抗神経抗体陰性・亜急性小脳失調症の患者 9 例を解析した⁸⁾。神経筋電気診断を行った 8 例中 6 例が LEMS を合併していた。その 6 例中 2 例では腱反射低下を認めたものの筋力低下を認めず、神経筋電気診断によってはじめて LEMS の合併が判明した (subclinical LEMS)。Mason らは小細胞肺癌に伴う PCD 57 例を臨床的・血清学的・病理学的に解析した¹⁴⁾。Hu 抗体陽性が 25 例、Hu 抗体陰性が 32 例であった。前者中 4 例、後者中 5 例に LEMS の合併がみられ、Hu 抗体の有無にかかわらず PCD-LEMS の病態を呈した症例は 16% であった。全 57 例中 50 例で P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (P/Q-type voltage-gated calcium channels: P/Q-VGCCs) に対する血清自己抗体の測定¹⁹⁻²¹⁾ が行われ、24% で陽性であった。Hu 抗体陰性であった 28 例に絞ると、PCD-LEMS 5 例に加えて LEMS を合併しなかった “PCD without LEMS” 5 例の合計 10 例 (36%) が P/Q-VGCC 抗体陽性であった。Graus らは肺癌に伴う Hu 抗体陰性 PCD 37 例を含む全 39 例を解析した¹⁵⁾。LEMS 合併の有無にかかわらず、39 例中 16 例 (41%) で P/Q-VGCC 抗体陽性であった。PCD-LEMS の病態を呈した例は 39 例中 8 例で、うち 7 例が P/Q-VGCC 抗体陽性であった。

以上、PCD に主眼を置いて解析した 3 つの研究から導かれる重要な点は、①神経診察だけでは LEMS の合併に気づきにくい、小細胞肺癌に伴う PCD 患者では神経筋電気診断が必要であること、②PCD-LEMS 患者のほとんどが LEMS 単独患者と同様に P/Q-VGCC 抗体陽性であること、③PCD-LEMS のみならず、P/Q-VGCC 抗体陽性 “PCD without LEMS” の病態を呈する患者がごくまれに存在すること^{14, 15, 22, 23)} である。

3) PCD-LEMS の病態機序仮説

P/Q-VGCC 抗体が神経筋接合部神経終末に発現する P/Q-VGCC に作用し、LEMS の病態機序に関与するという考え方が支持されている一方^{11, 12)}、PCD に関する研究は少ない²⁴⁾。Fukuda らは、PCD-LEMS 3 例、対照症例 6 例 (LEMS 1 例を含む) の剖検小脳組織を用いて、小脳分子層における P/Q-VGCC 発現量を比較した結果、PCD-LEMS においてのみチャネル発現量が低下していることを明らかにした。このことから、P/Q-VGCC 抗体が小脳分子層の P/Q-VGCCs に結合してチャネル発現量を減少 (down-regulation) させることが病態機序である可能性を考えた¹⁰⁾。

マウス P/Q-VGCCs に対するウサギポリクローナル抗体²⁵⁾ あるいは PCD-LEMS 患者血清²⁶⁾ から精製した IgG を脳室内注射して小脳失調症を再現したマウス受動免疫モデルは、P/Q-VGCC 抗体が PCD においても病因的に作用することを示唆する。興味深いことに後者の実験において、LEMS 単独患者 IgG では小脳失調症を再現できなかった²⁶⁾。LEMS 患者の少数 (約 10%) にのみ PCD が合併する機序は不明であるが、P/Q-VGCC 抗体が認識する抗原エピトープが個々の症例で異なるため、各患者が異なる病型を呈するという可能性が考えられている^{15, 24, 26)}。加えて最新の報告では、PCD-LEMS 患者において P/Q-VGCC 抗体と共存して glycoprotein-regulated protein 78 (GRP78) 抗体が血清中に存在し、GRP78 抗体が血管内皮細胞に作用して脳血液関門の透過性を亢進させることによって、P/Q-VGCC 抗体が中枢神経系内に侵入できるようになり小脳に病因的に作用する、といった新たな病態仮説も提唱された²⁷⁾。

4) PCD-LEMS の治療

P/Q-VGCC 抗体が小脳失調症に対しても病因的に作用する可能性があること、加えて神経細胞表面抗原に対する抗体に関連する脳炎・中枢神経疾患がしばしば免疫治療に反応すること^{28, 29)}、

からの予想に反して、PCD-LEMS において LEMS は抗腫瘍・免疫治療に反応性を示す一方、PCD は治療抵抗性であると報告されてきた^{8, 13~15, 29~31)}。治療抵抗性を裏づける所見として、PCD-LEMS の剖検例でも抗神経抗体関連 PCD 同様^{2, 4)}、小脳プルキンエ細胞がほぼ完全に脱落していたことが報告されている^{6~8, 10, 23, 24, 29)}。

P/Q-VGCC 抗体の測定法が確立されて以降^{19~21)}、本邦から 11 例の PCD-LEMS 症例報告がある（文献 13 中の参考文献を参照）。PCD-LEMS は治療抵抗性であるとする通説と異なり、抗腫瘍治療により神経症状の改善が得られた症例が 11 例中 10 例（P/Q-VGCC 抗体陽性であった 10 例に限ると 9 例）もあった¹³⁾。①出版バイアスの影響、②PCD-LEMS 患者の神経・ADL 障害が PCD, LEMS のどちらが主因であるか区別することが困難なため、治療反応性の解釈にも注意を要すること、など注意すべき点はあろうが¹³⁾、“PCD without LEMS”の 2 例においても、抗腫瘍治療（1 例は免疫治療を併用）によって PCD 症状の改善が得られたことは注目に値する^{22, 23)}。

海外からは小脳失調症を合併した LEMS 17 例を対象とした研究が報告されている³²⁾。17 例中 10 例が PCD-LEMS で、9 例（いずれも P/Q-VGCC 抗体陽性）が小細胞肺癌を合併していた。17 例中 7 例は P/Q-VGCC 抗体陽性であったが、悪性腫瘍を合併しない non-tumor LEMS (NT-LEMS) に小脳失調症を合併した例であった。小細胞肺癌に伴う PCD-LEMS 9 例中 6 例で PCD の抗腫瘍治療に対する反応性が記載されており、2 例で軽度から中等度の改善が得られた。加えて PCD-LEMS 10 例中 5 例で PCD の免疫治療反応性に関する記載があり、経口シクロホスファミドによる治療を受けた 1 例のみ改善が得られた。なお小脳失調症を合併した NT-LEMS 7 例中 3 例でメチルプレドニゾロンを用いた免疫治療に対する反応性に関する記載があり、改善寛解 1 例、著効 1 例、中等度の改善 1 例であった。

以上より本邦に限らず、LEMS に合併する PCD・小脳失調症が抗腫瘍・免疫治療によって改善する例が存在することがわかる。その他、免疫治療が有効であった P/Q-VGCC 抗体陽性小脳失調症の症例も海外から報告されている^{33~35)}。これらの症例はマウス受動免疫モデルと同様に①P/Q-VGCC 抗体が小脳に機能的障害をきたしうる可能性、②P/Q-VGCC 抗体がプルキンエ細胞に不可逆的障害を引き起こす以前、少なくとも小脳失調症の発症早期には免疫治療が有効である可能性、を間接的に示唆する。

5) さいごに

PCD-LEMS に関する病態機序仮説と治療反応性に関する通説との間には乖離が存在しており、今後も追加検討が必要である。

なお LEMS の筋力低下改善に効果のある 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) は LEMS に合併する PCD に対しては無効なようである^{34, 35, 37)}。3,4-DAP よりも血液脳関門を通過しやすい 4-アミノピリジン³⁷⁾を用いた治療報告は現時点ではない。

文献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1135-1140.
- 2) Greenlee JE, Brascher HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 1983; **14**: 609-613.
- 3) Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; **126**: 1409-1418.
- 4) Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2013; **15**: 185-200.

- 5) Eaton LM, Lambert EH, Minn R. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. JAMA 1957; **163**: 1117-1124.
- 6) 里吉宮二郎, 古和久幸, 鈴木雍人, ほか. 亜急性小脳変性症と Eaton-Lambert 症候群を合併した肺癌の 1 剖検例. 臨床神経 1973; **13**: 147-155.
- 7) Satoyoshi E, Kowa H, Fukunaga N. Subacute cerebellar degeneration and Eaton-Lambert syndrome with bronchogenic carcinoma. A case report. Neurology 1973; **23**: 764-768.
- 8) Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 1992; **42**: 1944-1950.
- 9) 大久保和昭, 大石清澄, 本村政勝, ほか. Lambert-Eaton myasthenic syndrome と subacute cerebellar degeneration を伴った肺小細胞癌の 1 例—本邦報告例の臨床的検討. 脳神経 1994; **46**: 285-289.
- 10) Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol 2003; **53**: 21-28.
- 11) Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review. Clin Exp Neuroimmunol 2016; **7**: 238-245.
- 12) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. P/Q 型カルシウムチャネル抗体とランバート・イートン筋無力症候群. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2018; **70**: 341-355.
- 13) 北之園寛子, 本村政勝, 富田祐輝, ほか. ランバート・イートン筋無力症候群を合併する傍腫瘍性小脳変性症. がん治療が著効した 1 症例報告と本邦 PCD-LEMS 症例の系統的文献検索. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2019; **71**: 167-174.
- 14) Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Brain 1997; **120**: 1279-1300.
- 15) Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. Neurology 2002; **59**: 764-766.
- 16) 本村政勝. Lambert-Eaton 筋無力症候群—本邦 110 症例の検討. 臨床神経 1999; **39**: 1237-1239.
- 17) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. Neurology 2002; **59**: 1773-1775.
- 18) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. J Neuroimmunol 2008; **201-202**: 153-158.
- 19) Motomura M, Johnston I, Lang B, et al. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; **58**: 85-87.
- 20) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Sci 1997; **147**: 35-42.
- 21) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. New Engl J Med 1995; **332**: 1467-1474.
- 22) 抗 P/Q 型 VGCC 抗体価が異常高値を呈し, paraneoplastic cerebellar degeneration を合併した肺小細胞癌の一例. 日呼吸会誌 2001; **39**: 40-44.
- 23) 抗 P/Q 型 VGCC 抗体価が異常高値を示し, paraneoplastic cerebellar degeneration を合併した肺小細胞癌の 1 剖検例. 分子呼吸器病 2002; **6**: 339-343.
- 24) Ambrose PA, Maddison P. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and cerebellar ataxia: is response to immunotherapy a clue to pathogenesis? Muscle Nerve 2018 Jan 24. doi: 10.1002/mus.26079. [Epub ahead of print]
- 25) Liao YJ, Safa P, Chen Y-R, et al. Anti-Ca²⁺ channel antibody attenuates Ca²⁺ currents and mimics cerebellar ataxia in vivo. PNAS 2008; **105**: 2705-2710.
- 26) Martín-García E, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J, et al. Intrathecal injection of P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies from paraneoplastic cerebellar degeneration cause ataxia in mice. J Neuroimmunol 2013; **261**: 53-59.
- 27) Shimizu F, Takeshita Y, Sano Y, et al. GRP78 antibodies damage the blood-brain barrier and relate to cerebellar degeneration in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Brain 2019; **142**: 2253-2264.
- 28) Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias lecture. Neurology 2016; **87**: 2471-2482.
- 29) Zuliani L, Graus F, Giometto B, et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; **83**: 638-645.
- 30) Blumenfeld AM, Recht LD, Chad DA, et al. Coexistence of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and subacute cerebellar degeneration: Differential effects of treatment. Neurology 1991; **41**: 1682-1685.
- 31) Goldstein JM, Waxman SC, Vollmer TL, et al. Subacute cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with antibodies to voltage-gated calcium channels: differential effect of

- immunosuppressive therapy on central and peripheral defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 1138-1139.
- 32) Zalewski N, Lennon VA, Pittock SJ, McKeon A. Calcium channel autoimmunity: cerebellar ataxia and Lambert-Eaton syndrome coexisting. *Muscle Nerve* 2017 Dec 22. doi: 10.1002/mus.26053. [Epub ahead of print]
 - 33) Rigamonti A, Lauria G, Stanzani L, et al. Non-paraneoplastic voltage-gated calcium channels antibody-mediated cerebellar ataxia responsive to IVIG treatment. *J Neurol Sci* 2014; **336**: 169-170.
 - 34) McKasson M, Clardy SL, Clawson SA, et al. Voltage-gated calcium channel autoimmune cerebellar degeneration: case and study of cytotoxicity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; **3**: e222.
 - 35) Pellkofer HL, Voltz R, Kuempfel T. Favorable response to rituximab in a patient with anti-VGCC-positive Lambert-Eaton myasthenic syndrome and cerebellar dysfunction. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 305-308.
 - 36) Lorenzoni PJ, Scola RH, Lang B, et al. Cerebellar ataxia in non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; **270**: 194-196.
 - 37) ランバート・イートン筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine 治療効果の後方視的検討. *臨床神経* 2018; **58**: 83-87.
 - 38) Strupp M, Teufel J, Zwergal A, et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract* 2017; **7**: 65-76.

Clinical Question 10-5

10. LEMS の基本情報

LEMS の疫学は

回答

- 本邦で2017年に受診したLEMS患者は348人と推定され、人口10万人あたりの有病率は0.27人(95%CI 0.19~0.35)と推計される。

背景・目的

わが国において、LEMS患者数が推計できる調査は、2018年に実施された「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の調査のみである。

解説・エビデンス

2018年の「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の合同調査では、2017年に受診したLEMS患者を348人と推定した。人口10万人あたりの有病率は0.27人(95%CI 0.19~0.35)となる¹⁾。諸外国における有病率は、Wirtzら²⁾(2004年)のオランダの疫学調査では0.25人(95%CI 0.18~0.34)、Albenrothら³⁾(2017年)の米国退役軍人の調査では0.26人と推定されている(いずれも10万人あたり)。

文献

- 1) 吉川弘明, 荻野美恵子, 和泉唯信, ほか. 重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査——一次調査による患者数推計. 厚生労働省神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証班平成30年度研究報告書.
- 2) Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004; 63: 397-398.
- 3) Albenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve* 2017; 56: 421-426.

Clinical Question 10-6

10. LEMS の基本情報

LEMS の予後は

回答

- LEMS の予後は悪性腫瘍（特に小細胞肺癌）合併の有無によって異なり、悪性腫瘍は患者の主な死因となる。
- LEMS を合併した小細胞肺癌患者は LEMS を合併しない患者に比して、生命予後がよい。

背景・目的

LEMS は傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndromes：PNS）で起こる古典的病態のひとつである¹⁾。LEMS 患者の 50～70%^{2～5)} に悪性腫瘍が合併し、その 84～100%^{2～5)} が小細胞肺癌（small cell lung cancer：SCLC）である^{6～9)}。

PNS は免疫介在性疾患で、腫瘍によって惹起された免疫応答が神経組織に交差反応することが病態機序と考えられている¹⁾。そのため PNS を合併した悪性腫瘍患者は PNS を合併しない患者に比して、免疫学的監視機構（immune surveillance）により生命予後が延長する可能性が考えられてきた^{10,11)}。

解説・エビデンス

LEMS 患者の 40～60% に小細胞肺癌が合併する（SCLC-LEMS）^{2～9)}。悪性腫瘍を合併した場合、LEMS の治療戦略や生命予後にも影響が及ぶことから、悪性腫瘍を合併しない LEMS（non-tumor LEMS：NT-LEMS）においても、LEMS 診断後 2 年までは 3～6 ヶ月ごとの腫瘍検索を行うべきであるとされている（European Federation of Neurological Societies（EFNS）ガイドライン）^{2,5,12)}。

1) 小細胞肺癌合併の有無からみた LEMS の予後

SCLC-LEMS と NT-LEMS の臨床データを比較すると、両者を区別する特徴的な神経症状や神経診察所見には乏しい^{13～16)}。しかしながら、SCLC-LEMS 群では発症早期からより多くの神経症状が出現する傾向があり、NT-LEMS 群に比べて進行が早い^{14～16)}。LEMS 患者の約 10% に合併するまれな神経症状として小脳失調症が知られるが、ほとんどが SCLC-LEMS 群に属する（paraneoplastic cerebellar degeneration with LEMS：PCD-LEMS）^{3,4,8,9,15)}。その他、白人患者を対象とした免疫学的研究では、SOX1 抗体陽性率が SCLC-LEMS で高いこと、特定の HLA ハプロタイプ（HLA-DR3-B8-A1）保有率が NT-LEMS 群で高いことが報告されている^{6,16～18)}。オランダで行われた疫学調査では、SCLC-LEMS と NT-LEMS の両群で年間発生率（annual incidence）は同じだが、調査終了時点での有病割合（prevalence）は SCLC-LEMS 群で低く、同群で生存期間が短いことがわかる¹⁹⁾。なお本邦では年間発生率や有病割合を調べた疫学的研究はない^{8,9)}。

SCLC-LEMS 群における主な死因は癌であるが^{7,11)}、NT-LEMS では生命予後に影響はない⁷⁾。英国で行われた 50 症例の検討 (P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体 [P/Q-type voltage-gated calcium channel (P/Q-VGCC) 抗体] 測定系が確立する以前の研究) では、うち 25 症例が NT-LEMS であった。24 症例でフォローアップに関するデータがあり、そのうち 16 症例は 5 年以上の長期間にわたって追跡することができた。解析終了時点で 21 症例が生存しており、LEMS 発症からの生存期間は中央値 6.9 年、平均値 6.1 年 (観察範囲 11 ヶ月~14.3 年) であった²⁾。その後の NT-LEMS 47 症例 (P/Q-VGCC 抗体陽性率 86%) の検討 (観察期間中央値 10.5 年、平均値 11.8 年、観察範囲 2.3~36 年) では、10 例のみが観察期間中に死亡した (LEMS 罹病期間中央値 11.4 年)²⁰⁾。このように NT-LEMS では生命予後は良好であった一方、生存患者の 25% 以上が観察終了時点で日常生活に車椅子を要し、長期的身体障害は重度であった²⁰⁾。

2) LEMS 合併の有無からみた小細胞肺癌の予後

LEMS を含めて PNS を合併する悪性腫瘍患者では、腫瘍免疫あるいは免疫学的監視機構により生存期間が延長するという仮説が考えられてきた。特に LEMS では、P/Q-VGCC 抗体が腫瘍細胞表面抗原に結合して機能的に作用する^{10,11)}。SCLC-LEMS について、後ろ向き (retrospective) 研究によりその仮説が検証されてきたが^{10,16)}、英国で行われた前向き (prospective) コホート研究では、SCLC-LEMS 患者の平均生存期間が小細胞肺癌単独患者のそれに比して統計学的有意に延長していること (Kaplan-Meier 法、平均生存期間 18 vs. 9.5 ヶ月、 $p=0.0005$, log rank 検定)、LEMS の存在自身が小細胞肺癌における独立した予後改善因子であること (Cox 回帰分析) が証明された¹¹⁾。なおこのコホート研究では、P/Q-VGCC 抗体価と生存期間との間に関連はなかった¹¹⁾。小細胞肺癌患者を①P/Q-VGCC 抗体陽性かつ LEMS 合併症例、②P/Q-VGCC 抗体陽性かつ LEMS 非合併症例、③P/Q-VGCC 抗体陰性の小細胞肺癌単独症例の 3 群に分けて分析した研究では、平均生存期間は LEMS を合併した①群でのみ延長していた²¹⁾。現在の P/Q-VGCC 抗体測定系は細胞内ドメインを認識する抗体も検出するため、検出された P/Q-VGCC 抗体が必ずしも細胞表面で機能的に作用するわけではないことが、P/Q-VGCC 抗体と予後が相関しない理由として考えられている^{11,21)}。

文献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1135-1140.
- 2) O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111**: 577-596.
- 3) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
- 4) 本村政勝. Lambert-Eaton 筋無力症候群—本邦 110 症例の検討. *臨床神経* 1999; **39**: 1237-1239.
- 5) Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LNA, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4276-4281.
- 6) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
- 7) Schoser B, Eymard B, Datt J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol* 2017; **264**: 1854-1863.
- 8) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. P/Q 型カルシウムチャネル抗体とランバート・イートン筋無力症候群. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2018; **70**: 341-355.
- 9) Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016; **7**: 238-245.

- 10) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999; **353**: 117-118.
- 11) Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et al. Long-term survival in paraneoplastic lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2017; **88**: 1334-1339.
- 12) Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 19-27.
- 13) Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, et al. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; **104**: 359-363.
- 14) Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle Nerve* 2005; **32**: 226-229.
- 15) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
- 16) Titulaer MJ, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *Ann NY Acad Sci* 2008; **1132**: 129-134.
- 17) Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol* 2005; **159**: 230-237.
- 18) Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 902-908.
- 19) Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004; **63**: 397-398.
- 20) Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 212-217.
- 21) Wirtz PW, Lang B, Graus F, et al. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2005; **164**: 161-165.

第 4 章

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)

11. LEMS の治療指針

LEMS 治療の基本的な考え方は

推奨

- LEMS 患者の治療アルゴリズムを示した (図 1)。
- LEMS 診断時に悪性腫瘍が見つからない場合、数ヵ月おきに癌検索を行い、LEMS 発症後 2 年間は繰り返すべきである (推奨提示 1C)。
- エビデンスがある治療は、3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) 内服治療 (CQ 11-2 を参照) (推奨提示 2B) と免疫グロブリン静注療法 (IVIg) (CQ 11-3 を参照) (推奨提示 1B) である。
- 悪性腫瘍を合併していない LEMS に対する治療は、MG に準ずる免疫治療である (CQ 11-3 を参照) (推奨提示 1C)。

背景・目的

1998 年、オックスフォード大学の Newsom-Davis が LEMS 治療アルゴリズム¹⁾を報告した。彼は、その論文のなかで LEMS 患者を、①小細胞肺癌を合併する群 (SCLC-LEMS)、②小細胞肺癌合併が疑われる群、および③癌を合併しない群 (Non-cancer-LEMS: NC-LEMS) の 3 群に分けた。さらに、それらの 3 群の第一選択は 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) であり、必ず LEMS 症状の改善をもたらすこと、3,4-DAP の利点、推奨用量、そして、深刻な副作用がないことはすでに論文として報告されている^{2,3)}として、3,4-DAP 内服による対症療法を推奨した。

次に、①SCLC-LEMS 患者の治療は癌治療を優先させる。小細胞肺癌に対する治療が LEMS 症状を改善させるからであるという根拠として以下の論文を引用した。Chalk ら⁴⁾は、「腫瘍に対する治療で 2 ヶ月以上生存した SCLC-LEMS 症例 11 例のうち 7 例が、神経症状が著明に改善した。神経症状の改善は、CMAP 振幅と相関して回復したことが確認され、調査したすべての患者で、治療開始後 6~12 ヶ月以内に CMAP 振幅が正常範囲に戻った。」と報告した。次に、②診断時に癌が見つからない LEMS 患者は喫煙者が多く、LEMS 発症後少なくとも 2 年間、時には 5 年間は放射線学的に明らかにならない場合がある⁵⁾。その間は、定期的な小細胞肺癌の検索が必要である。③NC-LEMS 患者は、3,4-DAP で十分に LEMS 症状が治療されている場合には、その継続で十分である。筋力低下が重度でさらなる治療を必要とする LEMS 患者では、血漿交換⁶⁾、免疫グロブリン静注療法⁷⁾、およびステロイドと免疫抑制薬 (P/Q 型カルシウムチャネル抗体と LEMS 症状が関連した症例報告)⁸⁾を提案した。その後、この治療アルゴリズムを発展させ、2011 年 Titulaer ら⁹⁾、2014 年 Evoli ら¹⁰⁾、および 2018 年 Kitanosono ら¹¹⁾により、LEMS 治療のアルゴリズムが提唱されている。

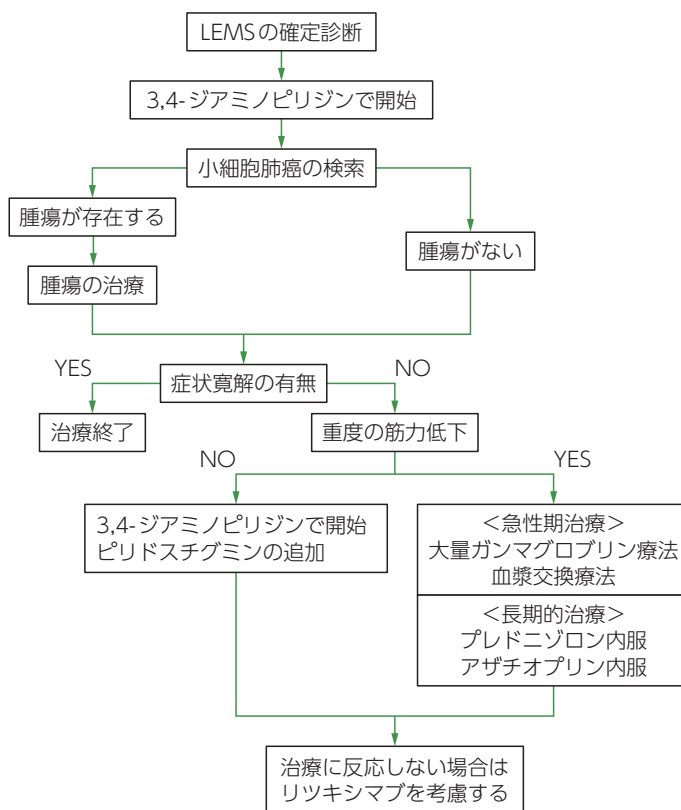


図 1 LEMS の治療アルゴリズム

(北之園寛子, ほか. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2018; 70: 0341-0355.¹¹⁾ より引用)

解説・エビデンス

1) 治療アルゴリズム

本ガイドラインでは、LEMS 治療のアルゴリズムとして、2018 年 Kitanosono らの論文から引用した¹¹⁾。本ガイドラインの治療の第一選択は、癌の有無にかかわらず、3,4-DAP である (CQ 11-2 を参照)。癌がみつければ癌の治療を行い、それがなければ、最低 2 年間は小細胞肺癌の検索を行う⁵⁾。

2) 悪性腫瘍の検索

LEMS の診断が確認されたら、悪性腫瘍の広範な検索を行う必要がある。癌スクリーニング法は、胸部のコンピュータ断層撮影検査または PET 検査が推奨される。小細胞肺癌などの原発腫瘍検索が陰性である場合、3～6 ヶ月おきに画像検査と腫瘍マーカー検査を、LEMS 診断後 2 年間までは繰り返すべきである^{5, 12, 13)}。

3) 3,4-ジアミノピリジン

3,4-DAP は、2009 年欧州医薬品庁から Firdapse®の商品名で、LEMS 患者における対症療法に対して医薬品製造販売承認を受けた。その後、欧州神経学会は、LEMS の対症療法の第一選択として推奨している¹⁴⁾。2011 年 Cochrane レビューでは、3,4-DAP と IVIg がエビデンスのある治療として取り上げられている¹⁵⁾。2012 年米国神経学会は、IVIg のエビデンスレベルを、Guillain-Barré 症候群 (レベル A)、中等度から重度の MG および多巣性運動ニューロパチー (レベル B)、そして、成人の非応答性皮膚筋炎および LEMS (レベル C) の治療に考慮すべきと推奨している¹⁶⁾。2022 年現在、本邦で LEMS に保険適用となっている医薬品はなく、3,4-DAP を使用するためには各施設で、倫理委員会の承認が必要である。実際には、最近の倫理委員会は厳しく、新規の承認は困難である。

4) 免疫治療

免疫治療としては、MG の免疫治療に準じて、ステロイド^{17,18)}、IVIg^{7,18,19)}、血漿交換^{6,20)}、および免疫抑制薬²¹⁾が中心である。Newsom-Davis らによると、血漿交換の改善ピークは2週間前後で6週間持続するが、MG よりも改善ピークが遅いと報告している⁶⁾。本邦では、姉崎らは LEMS 患者の血漿浄化療法前後での P/Q 型 VGCC 抗体価を継時的に測定しており血漿浄化療法単独では抗体価の減少は一過性であり、ステロイドや免疫抑制薬、IVIg との併用療法を推奨した²²⁾。さらには、PCD-LEMS や重症 LEMS 症例では、B リンパ球抗原 CD20 を標的とするキメラマウス/ヒトモノクローナル抗体であるリツキシマブの有用性が報告されている^{23,24)}。LEMS は希少疾患であり、本邦でもエビデンスのある治療を得るためには多施設・大規模コホート研究が必要である²⁵⁾。

5) 予後

LEMS 患者の予後は、悪性腫瘍、特に小細胞肺癌を合併するかどうかによって大きく異なる。LEMS 発症時早期に小細胞肺癌が発見された症例で、小細胞肺癌に対する治療が奏功した場合には、生命予後だけでなく LEMS 症状も顕著に改善する。一方、小細胞肺癌の治療がうまくいかない場合、生命予後は数年以内に限定される。2011 年、オランダと英国による共同研究で、LEMS 発症時に小細胞肺癌の発生を予測する DELTA-P スコアが報告された²⁶⁾。前述したように、LEMS 合併小細胞肺癌患者は非合併患者と比較して 17~24 ヶ月と平均生存期間が長いことが報告されている^{27~29)}。本邦でも、小細胞肺癌発症後 30 ヶ月以上無治療で長期生存した LEMS 合併小細胞肺癌症例が報告されている³⁰⁾。2017 年 Maddison らは、2005 年から 2014 年までの前向きコホート研究を報告した。対象は、LEMS 合併小細胞肺癌患者 31 人と神経疾患のない小細胞肺癌患者

- drome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; **40**: 1109-1112.
- 3) McEvoy KM, Windebank AJ, Danbe JR, Low PA: 3,4-diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1567-1571.
 - 4) Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, et al. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990; **40**: 1552-1556.
 - 5) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111**: 577-596.
 - 6) Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982; **5**: S17-S20.
 - 7) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; **47**: 678-683.
 - 8) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997; **147**: 35-42.
 - 9) Titulaer MJ, Lang B, Varschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
 - 10) Evoli A, Liguori R, Romani A, et al; Italian Working Group on Myasthenic Syndromes. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci* 2014; **35**: 515-520.
 - 11) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. 【Antibody Update 2018】 P/Q 型カルシウムチャネル抗体とランパート・イトン筋無力症候群 (総説/特集). *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2018; **70**: 0341-0355.
 - 12) Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4276-4281.
 - 13) Titulaer MJ, Lang B, Varschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
 - 14) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 893-902.
 - 15) Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (16): CD003279.
 - 16) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. 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**: 1009-1105.
 - 17) Streib EW, Rothner AD. Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone. *Ann Neurol* 1981; **10**: 448-445.
 - 18) Takata T, Koide S, Ogata K, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with idiopathic thrombocytopenic purpura and diffuse panbronchiolitis: long-term remission after a course of intravenous immunoglobulin combined with low-dose prednisolone. *Am J Med Sci* 19

- drome and survival in small cell cancer. *J Neuroimmunol* 2005; **164**: 161-165.
- 29) Maddison, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. *J. Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 159-162.
- 30) 中村さやか, 河岸由紀男, 加藤慎平, ほか. 無治療で長期生存した Lambert-Eaton 症候群合併肺小細胞癌の1例. *日呼吸会誌* 2010; **48**: 918-922.
- 31) Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, Lang B. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2017; **88**: 1334-1339.

Clinical Question 11-2

11. LEMS の治療指針

LEMS に 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) をどのように用いるか

推奨

- 3,4-DAP は LEMS 患者の筋力低下の改善に有効である (推奨提示 2B)。
- 3,4-DAP の有害反応のうち、頻度の高いものとして口周囲や手指のしびれ感、重篤なものとして痙攣、不整脈、および QT 延長などがある。
- 2022 年 1 月時点で 3,4-DAP は本邦では保険収載されておらず、各施設において承認を得て用いる必要がある。本邦でも医薬品として承認されることが望まれる。

背景・目的

アミノピリジンは電位依存性カリウムチャネル阻害作用を持つ薬剤であり、神経終末の脱分極時間を延長させることでアセチルコリンの分泌を促進する。LEMS 患者の臨床症状を改善することを期待し、1970 年代より 4-AP や 3,4-DAP が欧州で使用され始めたが、4-AP は中枢移行性が高く痙攣などの有害反応が多かったため、より中枢移行性の低い 3,4-DAP が用いられるようになった経緯がある¹⁾。

複数のランダム化比較試験とメタアナリシスにより 3,4-DAP は LEMS 患者の筋力低下を改善させることが証明されている²⁻⁶⁾。現在欧州では 3,4-DAP と生物学的に同等でより化学的に安定性の高い 3,4-DAP (Firdapse®) が市場に流通しており⁷⁾、欧州神経学協会の自己免疫性神経筋接合部疾患ガイドライン 2017 では LEMS 治療の第一選択薬として記載されている⁸⁾。このガイドラインやメタアナリシスの報告では、1 日投与量 15mg 3 回分割投与から開始し、臨床症状の推移を観察しながら最大量 60mg 3~4 回まで増量することが推奨されている^{8,9)}。米国では 2018 年 11 月に FDA (U.S. Food & Drug Administration) 承認を受け市販が開始された。

の改善が報告されている。また、唾液分泌や排尿障害の改善²¹⁾、発汗、ED、口渴などの自律神経症状の改善³⁾についても報告がある。ピリドスチグミン臭化物 (PB) との併用でさらに強い効果が得られ^{3, 16, 22)}、PB の血中濃度を上昇させる作用がある一方⁴⁾、PB は 3,4-DAP の代謝に影響しない⁹⁾。また、抗コリンエステラーゼ薬は 3,4-DAP の作用を増強する²³⁾。

2) 3,4-DAP の有害事象

有害事象については事例報告が複数ある。頻度の高い有害事象として手指および口唇のしびれがあり、1 回投与量 10mg 程度の少量から出現する^{2, 3, 14, 16, 18, 22)}。その他、頭重感、疲労感、心窩部不快感、分泌過多³⁾、ふらつき、不眠¹⁴⁾、PB との併用により腹痛や下痢などの報告がある²²⁾。100mg/日程度の高用量にて痙攣の報告があるので^{2, 3, 16, 22)}、てんかんの既往のある患者への投薬は禁忌とされる²²⁾。喘息を伴う患者では発作を誘発することがある^{9, 22)}。QT 延長作用があり^{9, 24, 25)}、QT 延長や Torsade de Pointes (TdP) の既往がある患者への投薬は禁忌であり、QT 延長作用を有する薬剤の併用も禁忌である⁹⁾。一時的な休業に伴う脱力の増強や遷延はなく、内服再開後は速やかに休業前と同等の治療状況に回復するとされる¹¹⁾。長期投与に伴う効果減弱はないとの報告が多いが^{1, 3, 26)}、耐性を生じたとの報告もある¹⁴⁾。長期投与によって臓器障害や血液検査値異常が出現する可能性が高まるとの報告はない^{3, 11, 12, 20, 22)}。

3) 併用療法について

欧州神経学協会の「自己免疫性神経筋接合部疾患ガイドライン 2017」では、3,4-DAP は LEMS と診断した時点で、腫瘍検索や免疫抑制治療に先立っての投与開始を推奨している⁸⁾。単剤で症状が寛解しない場合、

り、全身麻酔の際には慎重な管理を要するとの報告もある³⁶⁾。

文献

- 1) Sanders DB. 3,4-Diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 811-816.
- 2) Maddison P. Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1275**: 78-84.
- 3) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1567-1571.
- 4) Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; **86**: 44-48.
- 5) Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, et al. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 795-800.
- 6) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000; **54**: 603-607.
- 7) Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 717-725.
- 8) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 893-902.
- 9) Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; **7**: 341-349.
- 10) Haroldsen PE, Musson DG, Hanson B, et al. Effects of Food Intake on the Relative Bioavailability of Amifampridine Phosphate Salt in Healthy Adults. *Clin Ther* 2015; **3**: 1555-1563.
- 11) Sanders DB, Juel VC, Harati Y, et al. 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Mus*

- 27) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; **47**: 678-683.
- 28) 小原一葉, 平田 彰, 只野 豊, ほか. 3,4-diaminopyridin が一過性に ADL 拡大に寄与した Lambert-Eaton Myasthenic syndrome の2症例. *東京都医師会雑誌* 1998; **50**: 2041-2045.
- 29) 菊池昭夫, 小野寺淳一, 中島一郎, ほか. 若年発症の治療抵抗性 Lambert-Eaton 筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine の効果. *神経治療学* 1999; **16**: 505-509.
- 30) 大石健一, 大矢 寧, 山本敏之, ほか. ランバート・イートン筋無力症候群に対する 3,4-ジアミノピリジン治療の動的筋力測定装置をもちいた定量的評価. *臨床神経学* 2001; **41**: 515-518.
- 31) Hiroi Y, Nakao T, Tsuchiya N, et al. Exacerbation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by an L-type Ca²⁺ channel antagonist. *Jpn Heart J* 2003; **44**: 139-144.
- 32) 上北久美, 石田 卓, 関根聡子, ほか. 3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の1例. *日本呼吸器学会雑誌* 2009; **47**: 76-80.
- 33) 片田栄一, 中村友彦, 渡邊宏久, ほか. 肺扁平上皮癌に合併した抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel 抗体陽性の Lambert-Eaton 症候群の1例. *臨床神経学* 2010; **50**: 17-19.
- 34) 福原和秀, 中野喜久雄, 鳥居 剛, 益田 武. 人工呼吸管理を要し, 3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の1例. *肺癌* 2014; **54**: 962-968.
- 35) Haraldsen PE, Sisic Z, Datt J, et al. Acetylator Status Impacts Amifampridine Phosphate (Firdapse™) Pharmacokinetics and Exposure to a Greater Extent Than Renal Function. *Clin Ther* 2017; **39**: 1360-1370.
- 36) Telford RJ, Hollway TE. The myasthenic syndrome: anaesthesia in a patient treated with 3,4 diaminopyridine. *Br J Anaesth* 1990; **64**: 363-366.

Clinical Question 11-3

11. LEMS の治療指針

LEMS に免疫治療をどのように行うか

推奨

- 免疫治療としては、経口ステロイドと免疫抑制薬を使用する（推奨提示 1C）。
- LEMS 症状増悪時には免疫グロブリン静注療法（推奨提示 1B）や血漿浄化療法（推奨提示 1C）を行う。

背景・目的

LEMS に対する免疫療法は 1981 年に Lang, Newsom-Davis らがはじめて報告した。腫瘍合併 LEMS 1 例と腫瘍非合併 LEMS 2 例に対し、単純血漿交換療法およびプレドニゾロンとアザチオプリンの併用療法が有効であった。さらに、患者由来の IgG を用いた動物実験で自己免疫機序を証明した¹⁾。

免疫療法は腫瘍非合併 LEMS で適応となるが、腫瘍合併 LEMS で 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) および腫瘍の治療にもかかわらず LEMS 症状が改善しない場合も適応となる²⁻⁴⁾。MG の治療に準じて経口ステロイドを開始し、ステロイドに対する反応が不十分もしくはステロイドによる有害事象がある場合にアザチオプリンなどの免疫抑制薬を併用する²⁻⁴⁾。症状増悪時には短期的な症状改善を目的とした血漿浄化療法^{5,6)}や免疫グロブリン静注療法 (IVIg)⁷⁾が行われる。Cochrane レビューでは、免疫療法のなかでエビデンスがあるのは IVIg のみである⁸⁾。150 例の LEMS 患者を対象としたオランダからの報告では、腫瘍合併 LEMS の 28/85 例 (33%)、腫瘍非合併 LEMS の 31/64 例 (48%) で免疫療法が使用されている⁹⁾。

解説・エビデンス

1) 経口ステロイドおよび免疫抑制薬

MG 治療に準じて経口ステロイドを開始する。プレドニゾロン 1~1.5mg/kg を隔日投与し、効果を確認したのち漸減する²⁾。経口ステロイドは、必要であれば腫瘍

短期的な症状改善を目的として血漿浄化療法やIVIgが適応となる²⁾。Newsom-Davisらは、血漿浄化療法の改善ピークは10

索引

数字

3,4-DAP (3,4-ジアミノピリジン) 180, 183

P/Q 型 VGCC 抗体 155, 162

Q

し

死因 41
 歯科治療 124
 シクロスポリン 66, 131
 シクロ

ほ

傍腫瘍性小脳変性症 167
傍腫瘍性神経症候群 167, 173
補体標的薬 77

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022

2022 年 5 月 18 日 第 1 刷発行
2022 年 8 月 30 日 第 2 刷発行