

＜シンポジウム (2)―1―3＞重症筋無力症：臨床の問題点とその解決法

血液浄化法と免疫グロブリン

松尾 秀徳

(臨床神経 2012;52:1051-1052)

Key words : 重症筋無力症, 治療

重症筋無力症 (MG) の治療の基本戦略は、早期に臨床症状の改善を図り寛解導入後、適切な免疫抑制で寛解を維持することである。そして自己免疫疾患として初期に十分な免疫抑制が必要と考えられる。しかし、実際の治療は個々の患者によりことなり、標準的治療は確立していない。治療に影響する因子として年齢、重症度、球症状や呼吸不全の有無、筋無力症状の進行速度、合併症などが挙げられる。MG の病態を考慮した具体的な治療法としては、神経筋伝達障害の改善として対症的な効果をもたらすコリンエステラーゼ (ChE) 阻害薬、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体産生の抑制を目的とした胸腺摘除、免疫抑制 (steroids, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine A, tacrolimus) などがあるが、一般的にこれらは効果の発現に時間がかかる。血中抗 AChR 抗体の除去 (減少) を図る治療法として血漿交換、免疫吸着法がある。これらは効果の発現は早い持続しない。動物実験では、運動終板の補体介在性の破壊を抑制する目的で抗補体薬の有効性が報告されているが、日本ではまだ臨床応用されていない。

血液浄化法は抗体を除去し、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) では抗体 (IgG) を注入するという、相反する治療法であるにもかかわらずいずれも MG の増悪時の治療として同等に有効であることがいくつかの臨床試験で証明されている。しかし、これらの治療はいずれも短期間の治療戦略であり、効果が持続しないことが第一の臨床上の問題点である。また、副作用・有害事象・合併症そして医療費が臨床上の問題点として挙げられる。

単純血漿交換を例にとって考えると、血漿交換療法が奏功する機序は、急速に大量の抗 AChR 抗体を除去することにより、神経筋接合部での結合型 (binding) 抗体の減少による AChR の崩壊の抑制がおり、結果として AChR の合成が崩壊を上回り、運動終板での AChR 数が回復することが神経筋伝達の改善に関与していると考えられる¹⁾²⁾。一部の症例では、阻止型 (blocking) 抗体の除去による AChR 機能の回復が急速な臨床症状の改善に影響していると推測される。しかし、血漿交換による大量の液性因子の除去は B 細胞からの抗体産生を促進 (rebound synthesis) するので、血漿交換だけでは根本的治療にはなりえない。抗体価が低い状態を維持するためには免疫抑制剤の併用が必要になってくる。血液浄化療法では単純血漿交換、二重膜濾過法、免疫吸着法のいずれの方

法を選択するかも問題となるばあいがある。

血液浄化法にともなう副作用・有害事象としては、体外循環にともなう低血圧・ショックがもっとも頻度が高い。これには bradykinin 系の関与が報告されている。通常は、昇圧剤、補液、ステロイドなどで対処可能で一過性で経過する。頻度は低いが重篤な事態に陥る可能性のある合併症に深部静脈血栓症がある。カテーテル留置にともない血栓が形成されやすい。カテーテルを留置しないばあいでも頻回の穿刺により血管内皮が損傷し血栓ができやすくなる。2% の頻度で深部静脈血栓症の報告がある。重篤なばあい、肺塞栓から死亡するばあいもあるので十分な注意が必要である。体外循環中にはヘパリンなどの抗凝固剤を使用しているが効果を過信してはならない。

血液浄化法は有用な治療だが、免疫機能低下による感染症がおりうるため注意が必要である。とくに MG では血液浄化法のほかにステロイド、免疫抑制薬、外科手術などを併用していることが多く感染症に罹患する危険性が高まる。

IVIG は MG のクリーゼにおいて血漿交換と同等の効果が報告され^{3)~5)}、いくつかの Class I のエビデンスがある。作用のメカニズムは十分に解明されていないが、IVIG 後も抗 AChR 抗体価は低下しないことがわかっている。血漿交換と同様に効果は一過性で、免疫抑制剤の併用で症状の改善を維持していく必要がある。IVIG は血液浄化法にくらべると、簡便で重篤な有害事象が少ない。また、高齢者や免疫抑制状態の患者においては日和見感染の点では有利であると推測される。しかし、血液製剤であるためウイルスその他の感染についての問題がないとはいえない。発現件数が多い有害事象としては、発疹、頭痛、悪心、倦怠感、発熱などがあるが、比較的軽微なものが多く、重篤なものは少ない。初回の点滴速度をできるだけゆっくりすることで発疹などの予防が可能ならば多い。

血液浄化法、IVIG ともかなり高額な治療法である⁶⁾⁷⁾。MG は特定疾患であるため患者の負担は少ないが、DPC 施行病院では問題となることも少なくない。効果に差がなければ手技がより平易で副作用が少ない IVIG が好まれる可能性があるが医療費にはかなりの差がある。体重 60kg としたばあい、血液浄化法では、単純血漿交換のばあいで 1 回約 14 万円、3 回で約 38.9 万円、5 回では約 63.7 万円となる。アルブミンを

使用しない免疫吸着法であれば、1回で約12.3万円、3回で約33.8万円、5回で約55.3万円程度の医療費となる。一方、IVIgのばあいには400mg/kg/日、5日間で約120万円となる。現時点で医療費に関する有効な解決策はないが、血液浄化法では、施行回数・血液処理量と血中抗体価・IgG（サブクラスをふくめて）および症状の改善との関係を科学的に検証し、症状改善に必要な処理量の設定をおこなうことが考えられる。このことは、凝固因子の欠乏の予防という観点で医療安全の面からも必要と考えられる。IVIgでは、何よりも効果のメカニズムを解明することで、大量投与の意義を再検討できる可能性がある。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Wilson S, Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor turnover in mice with passively transferred myasthenia gravis. II: receptor synthesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:383-387.
- 2) Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, et al. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 1978;28:266-272.
- 3) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-796.
- 4) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
- 5) 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;78:1009-1015.
- 6) Heatwole C, Johnson N, Holloway R, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis: an acute hospital cost comparison study. *Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:85-94.
- 7) Guptill JT, Sharma BK, Marano A, et al. Estimated cost of treating myasthenia gravis in an insured U.S. population. *Muscle Nerve* 2012;45:363-366.

Abstract

Plasmapheresis and immunoglobulin therapy

Hidenori Matsuo

National Hospital Organization, Nagasaki Kawatana Medical Center

Plasmapheresis (PP) and intravenous immunoglobulin (IVIg) are both effective for treatment of crisis and acute exacerbation of myasthenia gravis. The 1st clinical problem is that effect of both treatments usually lasts for only 2-3 weeks. Additional immunosuppressive treatments may be necessary for prevention of the relapse. The 2nd problem is adverse effects and complications associated with each treatment. Hypotension, including shock, thromboembolism, and opportunistic infections are major adverse events of PP. Awareness of these complications and careful practice should be solutions. IVIg complicates less adverse effects than PP. The cost of each treatment, which is expensive particularly in IVIg use, may become the 3rd problem. It should be important to clarify the appropriate number of PP and the dose of IVIg to improve myasthenic crisis.

(*Clin Neurol* 2012;52:1051-1052)

Key words: myasthenia gravis, treatment