



重症筋無力症診療ガイドラインの変遷 —ガイドライン 2022 改訂のポイント—

村井 弘之^{1)*}

要旨：重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下 MG と略記）の診療ガイドラインが 2022 年に改訂された。今回の改訂ポイントは、(1) 新たにランバート・イートン筋無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 以下 LEMS と略記）をとりあげた、(2) MG と LEMS の新しい診断基準を提示した、(3) 漸増漸減による高用量経口ステロイド投与を推奨しないと明言した、(4) 難治性 MG を定義した、(5) 分子標的薬として補体阻害薬をとりあげた、(6) MG の新しい分類を示した、(7) MG と LEMS の治療アルゴリズムを示した、といった点があげられる。

Key words：重症筋無力症，診療ガイドライン，ステロイド，早期速効性治療，分子標的薬

はじめに

重症筋無力症（myasthenia gravis, 以下 MG と略記）は神経筋接合部の後シナプス膜上に存在する分子を標的とする自己免疫疾患である。神経系の自己免疫疾患としてはもっとも頻度が高く、2018 年の全国臨床疫学調査では有病率は 10 万人当たり 23.1 人、推定患者数は約 3 万人とされている¹⁾。

MG の病原性自己抗体としては、アセチルコリンレセプター（AChR）抗体、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（muscle-specific receptor tyrosine kinase, 以下 MuSK と略記）抗体の 2 種類が知られている。Low-density lipoprotein receptor-related protein 4（LRP4）抗体は疾患特異性の低さや検査方法による陽性率の差などのために、まだ MG の疾患特異的病原性自己抗体として確立しているとはいえない。

全身型 MG の治療法として、1980 年ころより広く行われてきたのが、胸腺摘除術と漸増漸減による高用量経口ステロイド投与である。これにより MG の死亡率は激減したため、本方法は全身型 MG の基本的治療法として長いこと君臨してきた。しかし、長期にわたるステロイド投与により患者の生活の質（quality of life, 以下 QOL と略記）が著明に低下することが次第に明らかになってきた。

2000 年から約 10 年の間にカルシニューリン阻害薬タクロリムスやシクロスポリン、免疫グロブリン静注療法などが保険適用となり、2014 年に発行された「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」では高用量経口ステロイド投与に注意をうな

がし、早期速効性治療（early fast-acting treatment, 以下 EFT と略記）の導入を推奨した²⁾。また、治療目標として「経口プレドニゾロン 5 mg/日以下で minimal manifestations レベル（MM-5mg）」を提唱した。この診療ガイドライン 2014 の発行後、この MM-5mg を達成する患者の割合は次第に増加していった。

2017 年には MG では初の分子標的薬である補体阻害薬エクリズマブが発売された³⁾。さらに 2022 年には胎児型 Fc 受容体（neonatal Fc receptor, 以下 FcRn と略記）阻害薬であるエフガルチギモドが認可され⁴⁾、長時間作用型補体阻害薬ラブリズマブも使用可能となった⁵⁾。このように MG では複数の分子標的薬が使用可能となった。現在さらに多くの薬剤が試験中であり、近い将来分子標的薬が数多く登場することが予想される。そんな中、2022 年 5 月に「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」が発行された⁶⁾。アザチオプリンが正式な保険適用を有しないものの、保険診療上使用可能になったのも同年である。本稿ではこの新しい診療ガイドラインの内容をひもときながら、MG の新しい治療戦略について述べる。

MG 診療ガイドラインの歴史

2003 年に日本神経免疫学会と日本神経治療学会が合同で「神経免疫疾患治療ガイドライン」を作成し、その中に多発性硬化症、ギラン・バレー症候群とともに「重症筋無力症治療

*Corresponding author: 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学〔〒286-8520 千葉県成田市畑ヶ田 852〕

¹⁾ 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学

(Received February 27, 2022; Accepted March 13, 2023; Published online in J-STAGE on May 17, 2023)

臨床神経 2023;63:345-349

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001853

ガイドライン」が組み込まれた。これがわが国における最初の MG 治療ガイドラインである。本ガイドラインでは当時趨勢であった経口ステロイドを中心とした治療が記載された。

2010 年には、ガイドラインではないものの日本神経治療学会の監修により、「高齢発症重症筋無力症の標準的神経治療」が上梓されている⁷⁾。ここでは高齢発症 MG の疫学、臨床、治療について簡潔にまとめられている。

次に 2014 年に日本神経学会が前述の「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」を発行し、それまで治療の中心だった高用量経口ステロイドからの脱却をよびかけ、EFT を行うという新しい概念を提唱した。EFT は、病初期から血漿浄化療法や免疫グロブリン静注療法にステロイドパルスを適宜組み合わせることで、経口ステロイドを少量に抑えるという治療戦略である。当時としては世界の最先端をいっていたガイドラインであったといえよう。

そして、今回発行されたのが「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」である。その内容のダイジェストについては以下の各項目をご参照いただきたい。

改訂のポイント

はじめに、今回の診療ガイドライン改訂のポイントをあげる。

- (1) ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 以下 LEMS と略記) を取り上げた
- (2) MG と LEMS の新しい診断基準を提示した
- (3) 漸増漸減による高用量経口ステロイド投与を推奨しないと明言した
- (4) 難治性 MG を定義した
- (5) 分子標的薬として補体阻害薬をとりあげた
- (6) MG の新しい分類を示した
- (7) MG と LEMS の治療アルゴリズムを示した

今回の診療ガイドラインでは MG と同じく神経筋接合部の自己免疫疾患である LEMS を初めて取りあげた。ただし、本稿は MG 診療ガイドラインについての総説であるため、LEMS の記載についてはふれない。

診断基準の改訂 (CQ3-1)

MG は病原性自己抗体のいずれかが検出されれば診断は容易である。しかし、これらがともに陰性であると診断は途端に難しくなる。これまでの診断基準では AChR 抗体と MuSK 抗体がいずれも陰性で、なおかつ神経筋接合部障害を示唆する検査所見が得られなかった場合は MG と診断することができなかった。今回の重症筋無力症診断基準 2022 では、血漿浄化療法により改善した病歴があれば MG のほぼ確実例 (probable) と診断できるようになった。いわば治療的診断といえる。これは MG でありながら MG としての治療を受けることができない false negative の症例をできるだけ排除しよう

という作成委員会の意向を反映したものである。

治療上の基本的な考え方 (CQ5-1-1)

治療上の基本的な考え方として筆頭に掲げている以下の 2 項目については 2014 年のガイドラインと同じ文言である。

●成人発症 MG の長期完全寛解は得難い。治療が多くの場合生涯にわたることを意識し QOL やメンタルヘルスを良好に保つように治療戦略をたてる

●MG 治療における最初の治療目標は MM-5mg であり、これを早期達成するよう治療戦略を考える

また、経口ステロイドに関して以下のように記載されている。

●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

●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 阻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

このように、今回の診療ガイドラインではこれまで基本的治療法であった漸増漸減による高用量経口ステロイドを「推奨しない」とはじめて明言した。2014 年のガイドラインで EFT が推奨されたものの、実臨床では現在でもしばしば高用量経口ステロイド療法が行われている。漸増漸減による高用量経口ステロイド療法を行った場合、ステロイドに対する反応性が不良な患者の場合なかなか用量を下げることができず、患者はその後に著しい QOL の低下を来し、生活が大きくそこなわれることになる。このような患者を出さないためにも漸増漸減による高用量経口ステロイド療法は避けるべきである。

EFT に関する記載 (CQ5-1-2)

EFT の概念は 2014 年のガイドラインで初めて示されたが、今回のガイドラインでは以下のような記載となっている。

●EFT では、非経口速効性治療を積極的に行い、早期改善と経口ステロイド量抑制の両立を図る。

●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上手く用いる。

●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 の早期達成率が高い。

●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、カルシニューリンインヒビターを併用することが望ましい。

●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。

難治性 MG の定義 (CQ5-1-1)

前述のように、経口ステロイド薬に反応しない MG は難治性と考えられるが、それ以外にも対処に困る症例が多数存在する。分子標的薬であるエクリズマブは免疫グロブリン静注療法または血漿浄化療法を行っても十分な治療効果が得られない症例に適応となっている。また、副作用などのために適切な治療が受けられない患者もいる。これらを考慮して、今回のガイドラインでは難治性 MG を以下のように定義した。

●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「副作用や負担のため十分な治療の継続が困難である」場合である。

わが国における難治性 MG の割合は 20% 前後と推測される⁸⁾。

分子標的薬に関する記載 (CQ5-7-1, CQ5-7-2)

2017 年に MG に対して初めて分子標的薬の使用が承認された。補体 (C5) 阻害薬のエクリズマブである。新ガイドラインで、エクリズマブについては下記のような推奨文が掲載された。

●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又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。

●エクリズマブ投与中は、髄膜炎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。

MG に対する分子標的薬としては、2022 年に FcRn 阻害薬であるエフガルチギモドと長時間作用型 C5 阻害薬であるラブリズマブが全身型 MG に対して承認されたが、新ガイドラインにはまだ記載されていない。これらの薬剤の位置づけについても今後検証がなされなければならない。

一方、B 細胞阻害薬リツキシマブ (CD20 抗体) については MG に対して保険適用は有していないものの、オフラベルで使用されることもあることから、ガイドラインに記載されている。

現在、補体阻害薬のジルコプラン、FcRn 阻害薬のロザノリキシズマブ、ニボカリマブ、バトクリマブ、B 細胞阻害薬のイネビリズマブ (CD19 抗体)、サイトカイン阻害薬のサトラリズマブ (IL-6 受容体抗体) が治験中もしくは治験終了後の承認待ちである。

MG の新しい分類 (CQ3-3)

診療ガイドライン 2022 では、MG を以下の 6 型に分けることになった。これは国際的な MG 分類とほぼ一致している⁹⁾。ただし、わが国では LRP4 抗体陽性 MG については、現時点

では抗体陰性 MG に分類する取り決めとなった。

●成人 MG は以下の①-⑥のサブタイプに分類出来る。

▼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

MG の治療アルゴリズム

今回の新ガイドラインでは、上記の MG の MG 病型ごとに治療アルゴリズムを掲載した (Fig. 1)¹⁰⁾。注意すべきは、この図に描ききれなかった多くの注意事項があることである。新ガイドラインではその一部を脚注という形で記載したので必ず一読していただく必要がある。詳細は本文を参照していただきたい。

眼筋型では対症療法後、プレドニンは 5 mg までとして反応不良例はステロイドパルス療法を繰り返す。

全身型 MG では少量プレドニゾロン、カルシニューリン阻害薬、抗コリンエステラーゼ阻害薬は各病型で共通である。これで効果がない場合は次へ進む。

早期発症 MG では胸腺摘除はオプションの一つという位置づけである。多くはそのまま EFT へと進む。効果不十分であれば速効性治療を繰り返す。

後期発症 MG では全例 EFT へと進む。

胸腺腫関連 MG では胸腺摘除を行うのが基本であるが、脚注に記載している通り、球症状や呼吸症状がある症例では先に EFT を十分行って病勢を抑えてから手術を行うことが重要である。

MuSK 抗体陽性 MG と抗体陰性 MG では EFT へ進むが、免疫吸着法の効果が不定であるため、単純血漿交換がより薦められる。

以上、EFT を行っても効果が不十分であった場合には、分子標的薬の登場となる。今後、分子標的薬が多く承認されると、その位置づけについては再考がなされなければならない。

おわりに

2022 年に上梓された新しい「重症筋無力症／ランバート・イトン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」の内容の一部を抜粋して紹介し、それに基づいた MG の新しい治療戦略について説明を加えた。前述したように現在も多くの分子標的薬が治験中であり、近い将来 MG の世界には分子標的薬が数

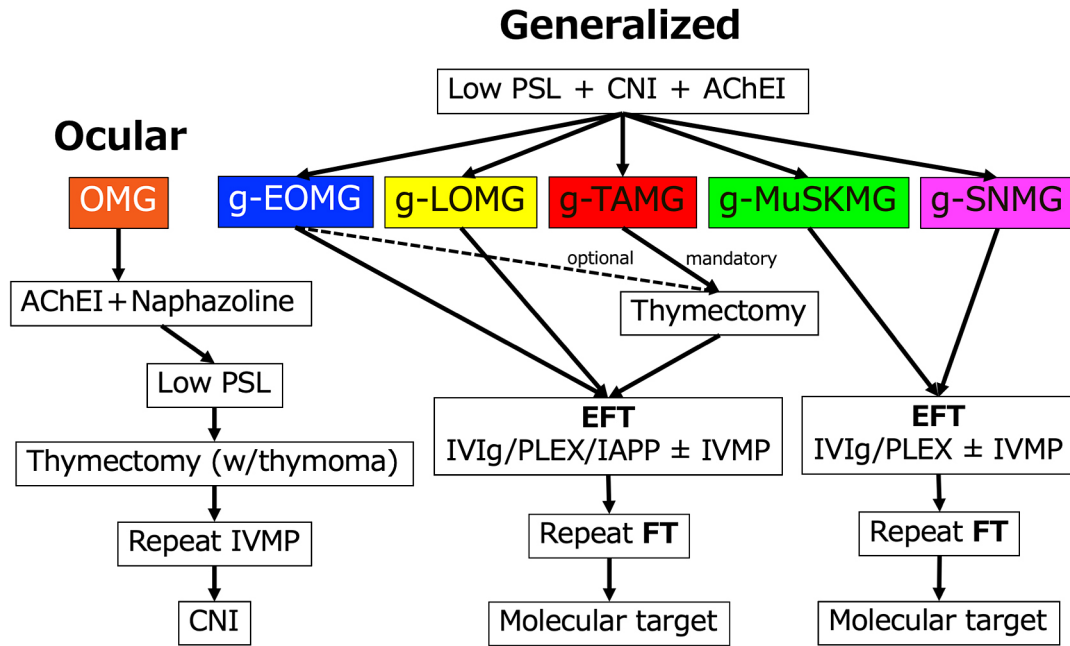


Fig. 1 Treatment algorithm for MG.

PSL: prednisolone; CNI: calcineurin inhibitor; AChEI: acetylcholinesterase inhibitor; OMG: ocular MG; g-EOMG: generalized early-onset MG; g-LOMG: generalized late-onset MG; g-TAMG: generalized thymoma-associated MG; g-MuSKMG: generalized MuSK antibody-positive MG; g-SNMG: generalized seronegative MG; EFT: early fast-acting treatment; FT: fast-acting treatment; IVIg: intravenous immunoglobulin; PLEX: plasma exchange; IAPP: immunoadsorption plasmapheresis; IVMP: intravenous methylprednisolone.

Cited from Reference 9.

多く登場することが予想される。この新しいガイドラインは EFT 主体の時代から分子標的薬中心の時代への橋渡しのな立場にあると考えている。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
村井弘之：講演料：アレクシオンファーマ合同会社，アルジェニクス
スジャパン株式会社

文 献

- 1) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, et al. Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018. *PLoS One* 2022;17:e0274161.
- 2) 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 東京：南江堂：2014.
- 3) 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.
- 4) Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20:526-536.
- 5) Vu T, Ortiz S, Katsuno M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ravulizumab in adults with generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG study (P3-1.002). *Neurology* 2022;98:850.
- 6) 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. 東京：南江堂：2022.
- 7) 糸山泰人, 村井弘之, 鈴木靖士ら. 高齢発症重症筋無力症の標準的神経治療. *神経治療* 2010;27:241-254.
- 8) Suzuki S, Masuda M, Uzawa A, et al. Japan MG registry: chronological surveys over 10 years. *Clin Exp Neuroimmunol* 2023;14:5-12.
- 9) Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14:1023-1036.
- 10) Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, et al. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol* 2023;14:19-27.

Abstract**Transition of Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis**Hiroyuki Murai, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾ Department of Neurology, International University of Health and Welfare

The Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis (MG) were revised in 2022. The major revision points in these guidelines are as follows. 1) A description of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) was included for the first time. 2) Revised diagnostic criteria of both MG and LEMS are proposed. 3) A high-dose oral steroid regimen with escalation and de-escalation schedule is not recommended. 4) Refractory MG is defined. 5) The use of molecular-targeted drugs is included. 6) MG is divided into six clinical subtypes. 7) Treatment algorithms for both MG and LEMS are presented.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:345-349)

Key words: myasthenia gravis, guidelines, steroids, early fast-acting treatment, molecular targeted drugs
