

Ⅱ. 成人期発症 MG の治療総論

成人期発症 MG の治療ガイド

- 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 (CQ4-1, 治療 CQ マップ [表 1] 参照)．
- 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 CQ2-1 参照．
- 胸腺摘除の適応については，胸腺腫 MG は適応，非胸腺腫 MG は CQ4-2 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 CQ4-1, 6-1 を参照．
- AChR 抗体陰性 MG (MuSK 抗体陽性を含む) の治療については CQ4-4 を参照．

表 1 治療 CQ マップ (①～⑦は表 2 治療各論へのナビゲーション参照)

症状分布	眼筋に局限 (CQ5-1)			全身型 (CQ4-1)					
				軽症～中等症			重症～クリーゼ (CQ6-6)		
病型	早期発症	後期発症 (CQ4-5,6)	胸腺腫関連	早期発症	後期発症 (CQ4-5,6)	胸腺腫関連	早期発症	後期発症	胸腺腫関連
胸腺摘除	胸腺腫関連 MG のみ適応⑦ (CQ4-2～3, 12-1)			胸腺腫関連 MG は適応 その他も一部適応あり⑦ (CQ4-2～3, 12-1)			症状改善を優先		
経口免疫療法	経口ステロイド② 免疫抑制薬④ (CQ5-2, 3)			経口ステロイド② 免疫抑制薬④ (CQ4-1, 6-1)			血液浄化療法⑥, 免疫グロブリン静注療法⑤ を軸に ステロイドパルス療法③ 経口免疫療法②, ④ (CQ6-1～4)		
非経口免疫療法	ステロイドパルス療法③ (CQ5-2)			血液浄化療法⑥ 免疫グロブリン静注療法⑤ ステロイドパルス療法③ (CQ4-1, 6-2～4)					
対症療法	抗コリンエステラーゼ薬① ナファゾリン点眼薬, 眼瞼挙上術 (CQ4-1, 5-4)						原則使用しない 嚥下障害に対する過渡的治療 (CQ4-1)		

病型分類 { 早期発症 MG (胸腺腫非合併, 50 歳未満発症) : early-onset MG (EOMG)
 後期発症 MG (胸腺腫非合併, 50 歳以上発症) : late-onset MG (LOMG)
 胸腺腫関連 MG (胸腺腫合併, 年齢不問) : thymoma-associated MG (TAMG)

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		CQ7-1, 2	○
②	経口ステロイド		CQ8-1	○
③	ステロイドパルス療法			△注 1
④	免疫 抑制薬	カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン, タクロリムス)	CQ9-1-1, 2	○
		アザチオプリン	CQ9-2-1, 2	×
		シクロホスファミド	CQ9-3-1, 2	×
		ミコフェノール酸モフェチル	CQ9-4-1, 2	×
⑤	免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)		CQ10-1, 2	○
⑥	血液浄化療法		CQ11-1, 2	○
⑦	胸腺摘除		CQ12-1, 2	○

*注：MG においてステロイドパルス療法は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。

Clinical Question 4-1

4. 成人期発症 MG の治療指針

治療の基本的な考え方は

推奨

- ①成人発症 MG の完全寛解は得難いため、治療が長期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(グレードC1)。
- ②MG 治療における最初の到達目標は、「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations レベル」であり、これを早期達成するよう治療戦略を考える(グレードC1)。
- ③全身型 MG では早期から積極的に免疫療法を行い、生活に支障を生じるレベルの MG 症状はなるべく短期間に改善させる。長期的内服薬は少量にとどめるのが望ましい(グレードC1)。
- ④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(グレードC1)。

背景・目的

1970～80 年代、漸増・漸減投与法による高用量 (1 mg/kg または 50～60 mg/日) 経口副腎皮質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)}。しかし、この治療法は MG 症状の改善には有効ではあるが、ステロイドの副作用が高率であり、中等量以上のステロイド内服の長期化を招きやすい^{1～6)}。経口ステロイド療法の普及後も MG の完全寛解率は低いまま (15%以下) であり^{1～6)}、多くの患者はステロイドの内服を長期間、余儀なくされた。

MG 症状は時間帯や患者の活動量によって変化するため、把握が難しい。定量的な MG 評価法が本格的に普及し始めたのは 2000 年以降である⁷⁾。最近では、不十分な改善状況や減量不十分な経口ステロイドのため、QOL が阻害されている例が少なくないことが指摘されている^{4～6,8,9)}。また、患者が自覚する症状レベルや病状に対する不満が、主治医に十分には把握されていないことも少なくない¹⁰⁾。

多くの場合、MG は長期的 (ほぼ生涯にわたり) に経過する¹¹⁾。完全寛解が得難い以上、患者の多くが到達可能で、QOL 面で高い患者満足度の得られる治療目標を設定し、これを早期達成する努力が望まれる^{3～6,11)}。

解説・エビデンス

どのような治療到達目標をどのような治療戦略で達成するかに関し、エビデンスレベルの高い前向き研究はない。しかし、患者 QOL をより重視した治療を行う必要があるという点は、エ

ビデンスを超越し、多くの専門家のコンセンサスを得ている³⁻¹³⁾。

横断的多施設研究によれば、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^{4-6,8)}。長期経口ステロイドは容姿の悪化、糖尿病、骨粗鬆症などに加え、抑うつの原因として重要であり、QOL 阻害要因となっている^{4-6,8)}。抑うつ、満月様顔貌はプレドニゾロンとして1日量7.5~10mg から明らかとなりやすく^{14,15)}、患者の社会的活動性を阻害しQOL を低下させる^{5,6)}。長期経口ステロイドは少量とすべきである^{4-6,8)}。

多施設研究での横断的、縦断的データ解析両者により、完全寛解とほぼ同等の患者満足度が得られ、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), MGFA Postintervention Status のカテゴリー」にあり、プレドニゾロン1日服用量が5mg 以下である状態」が推奨されている⁴⁻⁶⁾。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^{5,6)}が、現状での達成率は専門外来においてもMG 全体の40~50%にとどまる。

MG 患者の抑うつに関連する要因としては他に、Unchanged status (MGFA Postintervention Status のカテゴリー、治療で有意な改善が得られていない状態)、発病早期が指摘されている⁸⁾。長期経口ステロイドは少量にとどめ、早期から明快な症状改善が得られる治療が望まれる。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

本ガイドラインは、従来の漸増・漸減投与法による高用量経口ステロイド療法を否定するものではない。しかし、この治療法はステロイドによるQOL 悪化を招きやすいため、その適応は慎重に考えるべきであり、行う場合は確実なステロイド減量を心がける。漸増・漸減投与法による高用量経口ステロイド療法での治療目標「経口プレドニゾロン5mg/日以下でminimal manifestations レベル」の達成率は低い³⁾。この治療目標の達成率を高めるひとつの方策として、経口ステロイドは少量とし、カルシニューリン阻害薬を早期から積極的に用い、残るMG 症状は強力で速効性の治療を用い短期間に改善させる治療方法(早期強力治療戦略)が提案されている³⁾。MG に対する強力治療の例としては血液浄化とステロイドパルス併用療法の報告³⁾がある。血液浄化とステロイドパルス併用療法の長期効果についてエビデンスレベルの高い報告はない¹⁶⁻¹⁸⁾。血液浄化療法直後の併用であっても、ステロイドパルスには初期増悪が短期間(点滴翌日から2~5日間)伴うため、十分な注意を要する。このような治療の経験が少ない場合や、高齢患者の場合、強力治療として免疫グロブリン大量静注療法¹⁹⁾が安心かつ有効である可能性がある。

現在、高用量経口ステロイド療法においても、従来に比し速やかな増量、短期の高用量維持、速やかな減量のプロトコルで行う場合、また、漸増せずに最初から高用量を投与する場合¹⁰⁾がある。しかし、いまだその詳細は論文化されておらず、それらの有効性、ステロイド投与量減量効果、副作用緩和効果についての詳細は不明である。

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 症状改善効果は明らかであり、現在もfirst-line の治療薬である。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臭化物、アンペノニウム塩化物のみ用いる)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。ピリドスチグミン臭化物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臭化物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 5-4 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 (p24)」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) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Self-perceived quality of life and related clinical conditions in Japanese patients with myasthenia gravis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2013; **80** (Meeting Abstracts P02.198).
- 6) Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Impact of ‘achieving minimal manifestations or better status with prednisolone ≤ 5 mg/day’ in MG patients on self-perceived quality of life: a multicenter follow-up study. *Neurology*. 2013; **80** (Meeting Abstracts P02.202).
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2010; **42**: 5–13.
- 11) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; **43**: 428–435.
- 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-QOL15 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) Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy*. 1989; **62**: 375–391.
- 15) Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Rev Psychiatry*. 1998; **5**: 239–246.
- 16) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4): CD002275.
- 17) 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.
- 18) Haas M, Mayr N, Zeithofer J, et al. Long-term treatment of myasthenia gravis with immunoadsorption. *J Clin Apher*. 2002; **17**: 84–87.
- 19) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD002277.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

("myasthenia gravis/therapy"[Majr: NoExp]) AND ("strateg"* OR "target" OR "treatment outcome"[MeSH] OR "quality of life"[MeSH] OR "lifetime course" OR "Immunosuppressive Agents"[MeSH] OR "remission"* OR "Depressive Disorder"[MeSH] OR "Depression") Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 132 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 4-2

4. 成人期発症 MG の治療指針

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

- ①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 は早期発症 MG (early-onset MG : EOMG) の一部で、若い発症、病初期の AChR 抗体陽性過形成胸腺例である (グレード C1)。
- ②非胸腺腫 MG のうち後期発症 MG (late-onset MG : LOMG) に対しては、胸腺摘除が first-line 治療ではないことを理解したうえで、慎重にその適応を判断する (グレード C1)。

解説・エビデンス

非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除の有効性は、これが正確に分析されている報告はなく不明である¹⁾。2000 年のメタアナリシス¹⁾ (CQ 12-1 参照) の検討対象のなかから一部取り上げる。Evoli らによれば、45 歳未満の非胸腺腫 MG 患者を対象とした検討では胸腺摘除群で非摘除群に比し寛解率が良好 (33% vs. 10%) だが、40 歳以上の非胸腺腫 MG 患者を対象とした異なる解析では胸腺摘除群、非摘除群とも寛解率は低く差がなかった (7.7% vs. 7.7%)¹⁾。2000 年以降も若年発症例で完全寛解率を高め、有効とする報告^{2,3)} があり、これらの結果は胸腺病態から予想される胸腺摘除の有効性⁴⁾ と一致する。Grob らによれば、1940～1957 年の胸腺摘除患者に関しては非摘除群に比し寛解率改善が得られていたが、1958～1965 年、1965～1985 年の胸腺摘除患者に関しては非摘除群と寛解率に差はなかった¹⁾。このことは、免疫療法の普及に伴い胸腺摘除の有効性が検出されなくなった可能性、あるいは胸腺摘除が有効な病型比率が減少した可能性を示している。外科手術である胸腺摘除については、他の免疫療法に勝る治療効果が期待される例に考慮されるのが望ましい。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

胸腺は MG 病態の一部にはかかわっている場合が多いが、関与の仕方と程度は、胸腺組織型、発症年齢、発症からの期間によって異なる⁴⁻⁶⁾。MG の胸腺異常は、EOMG (MG 全体の約 30%) の約半数にみられる過形成胸腺と、胸腺腫 (thymoma) (MG 全体の約 20%) である⁴⁻⁶⁾。

様々な知見から、胸腺摘除が有効な非胸腺腫 MG は EOMG の一部に限られ、それは若い発症 (おおよそ 30 歳代まで)、病初期の AChR 抗体陽性過形成胸腺例と考えられている⁴⁻⁶⁾。ただし、過形成胸腺を術前に高い確率で画像診断するのは困難であり、胸腺摘除の有効性を術前に予測する分子マーカーも確立していない。非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除の有効性が確立していない以上、十分なインフォームドコンセントを得たうえで手術を行うべきである。

胸腺腫関連性 MG では、当然、胸腺腫摘除を要するが、摘除後、速やかな MG 症状改善や AChR 抗体減少は得られない場合のほうが多い⁴⁻⁶⁾。

今や、MG 発症の約半数を占める LOMG の萎縮胸腺は健常対照例の萎縮胸腺と差はない⁴⁻⁶⁾。LOMG では胸腺摘除の有無にかかわらず長期完全寛解は得にくい⁴⁾が、一方で免疫療法に反応は良好であり、MM with PSL $\leq$ 5mg/日 (経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations (MM), CQ 4-1 参照) のレベルに容易に到達する場合が多い (CQ 4-6 参照)。現在、LOMG 非胸腺腫例に対する胸腺摘除は first-line の治療ではない。

临床上、問題なのは EOMG (胸腺摘除が考慮されてよい) と LOMG (原則として胸腺摘除は行わない) の境界を何歳と考えるかである。胸腺過形成は約 40 歳以降の発症例で頻度が減少し、50 歳以降発症の非胸腺腫例ではまれである^{5,6)}。しかしながら、50 歳以降の発症例について検討し胸腺摘除が有効とする報告もある⁷⁾。病態と発症年齢との関連は患者により異なるため EOMG/LOMG の年齢を一点で区別することは困難であるが、おおむね 40~60 歳の範囲にあると考えられる⁸⁾。男女比に変化が生じる年齢、発症年齢ヒストグラムの所見から、臨床研究などで境界を設定する場合は 50 歳とするのが現在、最も一般的である⁸⁾。

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) Lin MW, Chang YL, Huang PM, et al. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010; **37**: 7-12.
- 3) Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, et al. Thymectomy in nonthymoma early-onset myasthenia gravis in correlation with disease severity and muscle autoantibodies. *Eur Neurol*. 2003; **49**: 210-217.
- 4) 檜沢公明, 長根百合子. 胸腺異常と重症筋無力症. *Brain Nerve*. 2011; **63**: 685-694.
- 5) Ströbel P, Moritz R, Leite MI, et al. The ageing and myasthenic thymus: a morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *J Neuroimmunol*. 2008; **201-202**: 64-73.
- 6) Marx A, Wilisch A, Schultz A, et al. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch*. 1997; **430**: 355-364.
- 7) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; **109**: 858-861.
- 8) 鈴木靖士. 標準的神経治療：高齢発症重症筋無力症. 高齢発症 MG の臨床. *神経治療*. 2010; **27**: 246-248.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

("myasthenia gravis/surgery"[Majr: NoExp]) AND ("thymectomy"[MeSH]) AND ("onset" OR "effect"* OR "efficacy"* OR "indication"* OR "application") Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 137 件

PubMed (検索 2012 年 7 月 27 日)

("Thymus Gland/abnormalities"[MeSH]) OR "Thymic abnormalities" AND "myasthenia gravis" Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 7 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 4-3

4. 成人期発症 MG の治療指針

胸腺摘除術の周術期における注意点は

推奨

- ①手術適応の決定、手術の時期、胸腺摘除術前・術後の管理は神経内科医やその他の MG 診療に精通したスタッフと外科医の密接な連携によりなされる必要がある (グレード C1)。
- ②術後、一過性に筋無力症状の増悪が起こることがある。これにより筋無力症クリーゼの発症や人工呼吸器からの離脱が遅れる可能性がある (グレード C1)。
- ③胸腺摘除術のタイミングは、球症状や呼吸器症状などの筋無力症状がコントロールされているときがよい (グレード C1)。

背景・目的

MG 患者は一般に呼吸機能が低下する危険性があり、外科手術におけるリスクは高い。しかし、胸腺摘除術の手術死亡率は 1% 未満である。胸腺摘除術のタイミング、術後クリーゼの予測および術前の筋無力症状のコントロール方法が問題となる。

解説・エビデンス

Loach ら¹⁾ は 1956～1973 年の間に MG で胸腺摘除術を施行した 28 症例について術後に人工呼吸器管理を要した 14 例と必要としなかった 14 例の後ろ向きな解析を行った。術前の肺活量の測定がなされた症例のなかで、術後に人工呼吸器管理が必要となった 9 例中 8 例が術前の肺活量が 2L 未満であり、術前の肺活量が 2L 以上であった 12 例はいずれも術後に人工呼吸器管理を要しなかったことを報告している。また、胸腺腫の存在は術後に人工呼吸器管理が必要でなかった 14 例中 3 例 (14.2%) であったのに対し、術後に人工呼吸器管理が必要であった 14 例中 9 例 (64.4%) であった。MG の重症度では術前無症状であった 2 例を除いた各群 13 例の検討で、術後に人工呼吸器管理が必要であった群では 12 例が球症状を有していた (Osserman IIB : 3 例, III : 6 例) が、術後に人工呼吸器管理を要さなかった群では球症状を呈したものは 5 例 (Osserman IIB) であった。また、50 歳以上の症例が術後に人工呼吸器管理が必要であった群では 8 例で、人工呼吸器管理を要さなかった群では 1 例のみであった。

Gracey ら²⁾ の報告では 53 例中 12 例で術後人工呼吸管理が遷延したが、そのなかには Osserman III または IV の症例が多く、術後の呼吸管理の必要性を予知する因子として球症状の存在をあげている。

Younger ら³⁾ は 1975～1980 年に胸骨切開により胸腺摘除術を受けた 57 例のうち術前に評価ができていた 32 例について解析し、術後 3 日未満で人工呼吸器管理から離脱できた群 ($n=22$) と 3 日以上人工呼吸管理が必要であった群 ($n=10$) を比較した。その結果、最大静的呼気圧が

術後の補助呼吸の期間と最も密接に関連していた。咳の効率を低下させる呼出力の減弱が術後の補助呼吸の必要性を決定する主な因子と考察している。

Watanabe ら⁴⁾ は 1985～2002 年に胸骨切開による胸腺摘除術を施行した連続 122 例の MG 症例について術後の予後因子について、単変量解析および多変量解析で検討した。その結果、単変量解析では術前の球症状、クリーゼの既往、術前の血清 AChR 抗体が $>100 \text{ nmol/L}$ が関連することが明らかとなり、多変量解析では術前の球症状、術前の血清 AChR 抗体が $>100 \text{ nmol/L}$ 、術中の出血量 $>1,000 \text{ mL}$ が関連することが明らかとなった。

術前の筋無力症状を安定させるためのステロイドの使用については、適切な臨床試験は行われておらず十分なエビデンスがない。2004 年に Zieliski ら⁵⁾ 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、非ステロイド群よりすべての合併症や創の合併症が低かったことを示し、術前のステロイド使用が創傷治癒や合併症の発生に悪影響を及ぼさないことを報告している。わが国からも術前にステロイドで病状をコントロールすることで術後の呼吸不全やクリーゼが減少することが報告されている^{6,7)} が、対照群でも一部で経口ステロイドやステロイドパルスが使用されており十分な評価が困難である。

術直前のステロイドパルス療法が MG の症状をコントロールするのに有効であるというエビデンスはない。ただし、浸潤性の胸腺腫では術前にステロイドパルス療法を含めた高用量のステロイド療法により一部の胸腺腫を縮小させることが報告されている⁸⁾。

文献

- 1) Loach AB, Young AC, Spalding JM, et al. Postoperative management after thymectomy. *Br Med J*. 1975; **1**: 309–312.
- 2) Gracey DR, Divertie MB, Howard FM Jr, et al. Postoperative respiratory care after transsternal thymectomy in myasthenia gravis: a 3-year experience in 53 patients. *Chest*. 1984; **86**: 67–71.
- 3) Younger DS, Braun NM, Jaretzki A III, et al. Myasthenia gravis: determinants for independent ventilation after transsternal thymectomy. *Neurology*. 1984; **34**: 336–340.
- 4) 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.
- 5) Zieliski M, Kuzdzał 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("thymectomy") AND ("perioperative period"[MeSH]) Limits: Humans, English, Japanese

検索結果 14 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (胸腺摘出術/TH or 胸腺摘出術/AL) AND (周術期管理/TH or 周術期管理/AL)
AND (PT=会議録除く)

検索結果 16 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

AChR 抗体陰性 (MuSK 抗体陽性を含む) での治療上の注意点は

推奨

- ① MuSK 抗体陽性 MG (MuSK-MG) では、胸腺摘除が有効であるというエビデンスはない (グレード C2)。
- ② MuSK-MG では、抗コリンエステラーゼ薬が著効する例は AChR-MG に比べ少なく、不変ないし増悪例もある。よって、その使用量は少量より慎重に検討すべきである (グレード C1)。
- ③ MuSK-MG は AChR-MG と比べて嚥下障害やクリーゼの頻度が高く、発症時より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や免疫グロブリン大量静注を積極的に行うべきである (グレード C1)。
- ④ AChR 抗体と MuSK 抗体がともに陰性の MG (double seronegative MG : DS-MG) では、胸腺腫があれば胸腺摘除を行い、胸腺腫非合併例では治療的診断を兼ねて血漿交換を推奨する (グレード C1)。

背景・目的

MG 患者全体の約 15% において血清中のアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が陰性であり、そのうちの一部で MuSK 抗体が陽性である。MuSK 蛋白質は神経終末から agrin-Lrp4 のシグナルを介し、細胞内から Dok-7 のシグナルを受け AChR を 1 箇所集中的に局在させ (clustering)、神経筋接合部の形成と維持に重要な役割を持つ。Hoch ら¹⁾ による MuSK 抗体の発見以来、多数例での MuSK-MG の臨床研究により、人種を超えてその臨床の特徴はほぼ同じであることが証明された²⁻⁶⁾。わが国の報告でも、AChR-MG と統計学的に有意に異なるのは、胸腺腫、嚥下障害、およびクリーゼの頻度である⁶⁾。さらには、一部の患者で非可逆性の筋萎縮を呈するといった特徴が報告されており⁷⁾、治療に際しても留意すべき点がある。

AChR および MuSK への抗体がともに陰性の MG は“double seronegative MG” (DS-MG) として一括されるが、DS-MG の病態は単一ではなく、少なくとも一部は測定感度以下の AChR 抗体 (clusterd AChR)⁸⁾ や MuSK 抗体の保有者⁹⁾ と考えられる。こうした DS-MG のなかに、Lrp4 抗体などの新たな病原性自己抗体の存在をする報告¹⁰⁾ もあるが、現時点では DS-MG に特異的な臨床像などが確立されているとは言い難い¹¹⁾。DS-MG では MG としての診断自体もときに困難である。

解説・エビデンス

1) MuSK-MG と胸腺腫、および胸腺摘除術

MuSK-MG ではほぼ全例で胸腺腫の合併を認めず、胸腺摘除術についてもその有効性に懐疑

的な報告が多い。MuSK-MG 患者より摘出された胸腺の病理像についてはほぼ正常であった^{12,13)}。胸腺摘除術については積極的な適応とは考えにくい^{3,4,12-14)}。

2) MuSK-MG と抗コリンエステラーゼ薬

MuSK-MG 例では一般に抗コリンエステラーゼ薬への反応が AChR-MG に比べて乏しい^{4,14,15)}。MuSK-MG 14 例の検討では抗コリンエステラーゼ薬に対して、10 例 (71%) で無効ないし増悪や副作用による不耐性がみられ、3 例 (21%) については有効性が認められた。一方、通常の AChR-MG では望ましくない反応を呈した例は 18% に過ぎなかった。それと関連して MuSK-MG 患者では塩酸エドロホニウム試験の陽性率は 50% 程度で、明らかに AChR-MG よりも低かった。検査中の症状増悪、唾液分泌亢進や消化器症状などのコリン作動性の副作用を呈する例も比較的多くみられた¹⁶⁾。以上より、MuSK-MG 例では抗コリンエステラーゼ薬の使用量は少量より慎重に検討すべきである¹⁴⁾。

3) MuSK-MG の一般的な治療

現状では MuSK-MG の多くの例で、ステロイドで開始され必要に応じて免疫抑制薬が追加される。増悪時にステロイドパルス、血液浄化療法 (血漿交換)、および免疫グロブリン静注療法 (IVIg) などが組み合わされて施行されている。MuSK-MG は AChR-MG より嚥下障害とクリーゼの頻度が高く早期より積極的な治療を考慮すべきであるとする見解が多い。AChR-MG と同様、増悪期に最も効果が期待できるのは血液浄化療法とステロイドパルスである¹³⁾。IVIg は、ステロイド治療法に比べ、同等かやや有効性が低いという報告もある^{4,12)} 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^{17,18)}。寛解後に内服ステロイドは再発のため減量が困難なことが多く、免疫抑制薬も AChR-MG に比べ効果が低い¹³⁾。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の有効性の報告が増えている^{14,19)}。わが国では保険適用外である。

4) MuSK-MG と筋萎縮、予後

球症状を呈し舌や顔面の難治性の筋萎縮を呈する一群がある⁷⁾。早期からの大量ステロイド療法や免疫抑制薬の使用など積極的な治療により、それを抑制できる可能性も示されている¹²⁾ が、機序を含めて不明な点が多い。MuSK-MG の予後は、AChR-MG と比べて、その寛解率は変わらないと報告されている²¹⁾。

5) DS-MG に対する現時点での治療方針

眼筋型 DS-MG では、AChR 抗体測定の検出感度以下の AChR 抗体が病因となっている可能性を念頭に置き治療方針を検討する⁸⁾。DS-MG でも、胸腺腫がある場合には AChR-MG の場合と同様に胸腺摘除を行うべきである。検出感度以下の AChR 抗体が病因となっていると推測される。全身型で胸腺腫非合併例では、臨床像や検査所見で MG が疑われれば治療的診断を兼ねて血液浄化療法を考慮する。

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) Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology.* 2003; **60**: 1978–1980.
- 3) Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003; **126**: 2304–2311.
- 4) 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.
- 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) 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**: 1272–1286.
- 7) Farrugia ME, Robson MD, Clover L, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain.* 2006; **129** (Pt 6): 1481–1492.
- 8) Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis. *Brain.* 2008; **131**: 1940–1952.
- 9) 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.
- 10) Baggi F, Andreetta F, Maggi L, et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology.* 2013; **80**: 188–195.
- 11) 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.
- 12) Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology.* 2005; **64**: 536–538.
- 13) Evoli A, Alboini PE, Bisonni A, et al. Management challenges in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; **1274**: 86–91.
- 14) Lavrnjic D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; **76**: 1099–1102.
- 15) Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, et al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology.* 2005; **65**: 1508–1509.
- 16) Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2006; **247**: 239–241.
- 17) Shibata-Hamaguchi A, Samuraki M, Furui E, et al. Long-term effect of intravenous immunoglobulin on anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand.* 2007; **116**: 406–408.
- 18) Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012; **78**: 189–193.
- 19) Takahashi H, Kawaguchi N, Ito S, et al. Is tongue atrophy reversible in anti-MuSK myasthenia gravis? six-year observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; **81**: 701–702.
- 20) Gupitill 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.

検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 4-5

4. 成人期発症 MG の治療指針

後期発症 MG (late-onset MG ; 50 歳以上発症) の臨床的特徴は

Clinical Question 4-6

後期発症 MG や高齢 MG 患者の治療はどのように行うか

推奨

- ①後期発症 MG (late-onset MG : LOMG) では、早期発症 MG (early-onset MG : EOMG)、胸腺腫関連性 MG に比し眼筋型の頻度が高い(グレード C1)。
- ②全身型 LOMG は免疫療法に対する反応が良好であり、「経口プレドニゾン 5mg/日以下で minimal manifestations レベル」に到達しやすい(グレード C1)。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(グレード C1)。
- ③LOMG (非胸腺腫例) に対しては、胸腺摘除が first-line 治療ではないことを理解したうえで、慎重にその適応を判断する(グレード C1)。

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 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、LOMG/EOMG は通常、胸腺腫非合併 MG 例について分類される。LOMG/EOMG と大別する発症年齢カットオフを設ける場合、様々な意見はあるが、 $\geq$ / $<$ 50 歳とするのが現在のところ一般的である(CQ 4-2 参照)。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)}や免疫療法への反応の点^{6,8,9)}で 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) LOMG の臨床的特徴

LOMG では EOMG に比し AChR 抗体の陽性率が高く、MuSK 抗体の陽性率は低いとする報告もあるが、差がないとする報告もある^{3,7,10~12)}。抗横紋筋抗体 (titin 抗体, RyR 抗体, Kv1.4 抗体など) 陽性率は胸腺腫関連性 MG で特に高いが、LOMG でもまれならず検出される^{5,6,13)}。

EOMG では抗横紋筋抗体はほとんど検出されず、LOMG と EOMG の病態の相違を反映する。

LOMG の胸腺組織は通常、非 MG 例の萎縮胸腺と差はなく、LOMG (非胸腺腫例) に対し、胸腺摘除は first-line 治療ではない (CQ 4-2 参照)。

LOMG では眼筋型の頻度が高く^{3,7,10)}、全身型であっても免疫療法に対する反応は EOMG よりよい^{8,9,14~16)}。しかし、胸腺摘除の有無にかかわらず完全寛解に至る例はまれである^{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) LOMG の治療 (全身型)

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。免疫療法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、「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations (MM) レベル」(CQ 4-1 参照) の到達率は、EOMG、胸腺腫関連 MG に比しよい^{15,16)}。高齢者は合併症を有する場合が多く、副腎皮質ステロイドの副作用に脆弱であるため、カルシニューリン阻害薬を併用し経口ステロイドは最小限とする (CQ 4-1, CQ 6-1 参照)。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 4-1, CQ 6-1 参照)。高齢患者の場合、速効性の免疫療法として免疫グロブリン大量静注療法が安心かつ有効である可能性があるが、投与速度に注意する (CQ 4-1, CQ 6-3 参照)。

各治療法は以下を参照。

副腎皮質ステロイド (CQ 6-1 参照)

カルシニューリン阻害薬 (CQ 6-1 参照)

メチルプレドニゾロン静注内大量投与 (CQ 6-2 参照)

血液浄化療法 (CQ 6-4 参照)

免疫グロブリン大量静注療法 (CQ 6-3 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 myasthe-

- nia gravis. Muscle Nerve. 2010; **41**: 212–218.
- 10) Zivkovi SA, Clemens PR, Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. J Neurol. 2012; **259**: 2167–2171.
- 11) Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain. 2003; **126**: 2304–2311.
- 12) 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.
- 13) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. Arch Neurol. 2009; **66**: 1334–1338.
- 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2012 年 9 月 1 日）

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("late-onset") Limits: Humans, English; Japanese; Filters: Publication Date from 1983 to 2012; Middle Aged: 45-64 years; Aged: 65+ years; 80 and over: 80+ years

検索結果 58 件

医中誌（検索 2012 年 9 月 1 日）

(重症筋無力症/MTH) AND ((徴候と症状/TH OR 徴候と症状/AL) OR (SH=治療)) AND (PT=会議録除く CK=中年(45～64), 高齢者(65～), 高齢者(80～))

検索結果 69 件

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）

推奨

- ① 神経筋伝達を阻害する作用を有する薬剤は、MG の筋無力症状を増悪させる可能性がある（グレード D）。
- ② 薬剤により筋無力症候群が惹起されることがある（薬剤誘発性 MG）（グレード D）。
- ③ MG のクリーゼの誘因には、感染症、手術や外傷、妊娠や出産、精神的ストレス、不十分な治療などのほか、薬剤投与に起因するものがあり、注意を要する（グレード C1）。
- ④ MG 患者における麻酔の導入には、経静脈投与による短時間作用性の薬剤使用が適切であり、麻酔の維持には笑気ガスと揮発性の麻酔ガスを使用する（グレード C1）。

背景・目的

MG の増悪要因を多数例で検討した報告は少ない。したがって、個々の増悪因子の記載は、主として欧米の雑誌に掲載された報告を集めて分析した総説に依拠している。一方、新たに MG の増悪要因である可能性を指摘された薬剤や、その他の事象の 1 例報告であっても、MG の臨床において注意を喚起するには十分な情報を提供するため、重要である。

解説・エビデンス

MG のクリーゼ（呼吸筋の筋無力症状により呼吸困難に至った状態）の誘因として、感染症、手術や外傷、妊娠や出産、精神的ストレス、不十分な治療があげられる¹⁾。様々な人種構成の MG 患者 53 例に起こった 73 回のクリーゼの分析によれば、誘因として感染症が 38% を占め、その内訳は細菌性肺炎 16%、ウイルス性上気道炎 8%、細菌性上気道炎 5%、敗血症 4% であった。その他、誤嚥性肺炎 10%、妊娠・出産 4%、手術 2% であったが、薬剤関連 8% のなかには副腎皮質ステロイド薬の減量（2%）のみならず同薬の投与開始（2%）も誘因となっていた²⁾。また、77 例の日本人 MG 患者中 17 例に起きたクリーゼの検討でも、誘因として感染症が最も多く（29%）、次に拡大胸腺摘除術と抗甲状腺薬内服がともに 6% を占めた。多因子分析により、浸潤性胸腺腫や悪性腫瘍の合併、および橋本病の存在はクリーゼ発症の危険を増すことが示された³⁾。拡大胸腺摘除術を受けた日本人 MG 患者 46 例の検討では、術後にクリーゼをきたしたのは、術前から副腎皮質ステロイド薬を服用していないか、あるいは用量が 30 mg 以下の症例であった⁴⁾。

神経筋伝達障害をきたしうる薬物として、以下のものがあげられる（機序が重複する場合は初出分のみ記載）⁵⁾。

- ① 前シナプス性に神経活動電位を阻害するもの：クリンダマイシン，リンコマイシン，カナ

マイシン、キニジン、プロカイン、イミプラミン。

②後シナプス受容体を阻害するもの：エーテル、ハロタン、ケタミン、プロプラノロール。

③前・後シナプス膜安定化により阻害するもの：ゲンタマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、フェニトイン、プロカインアミド、アミトリプチリン、バルツビル酸、クロルプロマジン、ドロペリドール、ハロペリドール。

④筋活動電位を阻害するもの：アマンタジン。

⑤その他の機序によるもの：ベラパミル、マグネシウム。

また、呼吸筋の神経筋伝達障害に影響を与える可能性のある薬剤として、上記であげられていないものに、ポリミキシン B、コリスチン、テトラサイクリン、マクロライド系抗生物質、塩酸リチウム、ベンゾジアゼピン類、ダントロレン、カルシウムチャネル阻害薬、リドカインなどがある⁶⁾。

ヨード性の造影剤が MG クリーゼの原因になる可能性が指摘されている^{1,5)}。ヨード性造影剤の静脈注射を受けた 136 例の MG 患者の検討では、禁忌薬剤ではないと結論しているものの⁷⁾、MG 患者に同薬を投与する際には慎重な観察が必要である^{7,8)}。

D-ペニシラミン^{5,6)} やプシラミン⁹⁾ は、神経筋伝達阻害作用のみならず、免疫学的な機序を介して実際に MG を発症させる可能性がある。抗甲状腺薬であるメチマゾール(チアマゾール)や^{10,11)}、腎癌治療のためのインターフェロン α およびインターフェロン γ 投与などで急速に MG 症状が増悪する場合も、自己免疫機序が推定されている¹²⁾。また、副腎皮質ステロイド薬の投与開始がクリーゼの誘因となりうる事が多数例での報告で示されており^{2,13)}、急速な投与がリスクを高めることが指摘されている¹³⁾。さらに、専門家の意見の範囲を出ないが、副腎皮質ステロイド薬の大量点滴静注療法(いわゆるパルス療法)が MG 症状を急速に増悪させることがある。特に球症状出現時に施行する場合は要注意であるが、安定した MG 患者での急速増悪は比較的少ない。

MG 患者では、エステル型の局所麻酔薬(プロカインなど)は作用が遷延化する可能性がある。また、クラレーやベクロニウムといった非脱分極性の筋弛緩薬に敏感である。MG 患者における麻酔の導入には経静脈投与による短時間作用性の薬剤使用が適切であり、麻酔の維持には、笑気ガスと揮発性の麻酔ガス(セボフルラン、デスフルラン)を使用する^{14,15)}。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¹⁶⁾。

その他、MG 増悪要因となりうる薬剤としては、ニューキノロン系抗生物質^{17,18)} や経皮吸収ニコチン製剤¹⁹⁾、ガバペンチン²⁰⁾ およびシベンゾリン²¹⁾ などが症例報告されている。抗コリンエステラーゼ薬であるジスチグミン臭化物は、コリン作動性クリーゼをきたす危険性が高いとの報告が日本からも多数提出されているので、ルーチンに使用すべきではない²²⁾。

文献

- 1) Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005; 3: 189-194.
- 2) 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.
- 3) 仁科拓也, 杉野正一, 佐藤智彦, ほか. 重症筋無力症症例におけるクリーゼ発現因子の検討. *神経内科*. 2008; 69: 494-496.
- 4) 木田博文, 有村公良, 納 光弘. 重症筋無力症の術後クリーゼを示唆する要因と治療. *神経内科*. 1998; 49: 155-160.

- 5) Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacotherapy*. 1997; **17**: 1220-1232.
- 6) Aldrich TK, Prezant DJ. Adverse effects of drugs on the respiratory muscles. *Clin Chest Med*. 1990; **11**: 177-189.
- 7) Frank JH, Cooper GW, Black WC, et al. Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. *Neurology*. 1987; **37**: 1400-1402.
- 8) Eliashiv S, Wirguin I, Brenner T, et al. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology*. 1990; **40**: 1623-1625.
- 9) 澤 直樹, 乳原善文, 原 茂子, ほか. Bucillamine により誘発され, 免疫吸着療法により改善した重症筋無力症の 1 症例. *リウマチ*. 1999; **39**: 33-38.
- 10) Kuroda Y, Endo C, Neshige R, et al. Exacerbation of myasthenia gravis shortly after administration of methimazole for hyperthyroidism. *Jpn J Med*. 1991; **30**: 578-581.
- 11) Nishina T, Sugino M, Nakajima H, et al. Exacerbation of myasthenia gravis in the treatment for Graves' disease. *Bull Osaka Med College*. 2009; **55**: 77-80.
- 12) 新井 洋, 伊藤直樹, 中居龍平, ほか. 腎癌に対するインターフェロン治療による重症筋無力症クリーゼ. *神経治療*. 1996; **13**: 579-581.
- 13) Berrouscho J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*. 1997; **25**: 1228-1235.
- 14) Ceremuga MAJTE, Yao X-L, McCabe JT. Etiology, mechanisms, and anesthesia implications of autoimmune myasthenia gravis. *AANA J*. 2002; **70**: 301-310.
- 15) Ruiz-Neto PP, Halpern H, Cremonesi E. Rapid inhalation induction with halothane-nitrous oxide for myasthenia gravis. *Can J Anaesth*. 1994; **41**: 102-106.
- 16) 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.
- 17) 吉田光宏, 磯崎英治, 田邊 等. Ofloxacin の投与により症状の増悪をみた重症筋無力症. *神経内科*. 1996; **45**: 53-54.
- 18) 根本和夫, 別府宏園, 八木皓一. Levofloxacin により増悪した疑いのある重症筋無力症. *神経内科*. 1997; **46**: 443.
- 19) 長島康洋, 村松和浩, 久手堅 司, ほか. 経皮吸収ニコチン製剤により増悪した重症筋無力症の 1 例. *神経治療*. 2009; **26**: 513-517.
- 20) Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 1204-1208.
- 21) Kasuga A, Maruyama H, Sato T, et al. Myasthenia-like syndrome induced by overdosage of cibenzoline. *Intern Med*. 1996; **35**: 512-514.
- 22) 高橋美琴, 生方 智, 佐藤栄三郎, ほか. 急性呼吸不全を呈した臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ症例に関する検討. *日呼吸会誌*. 2011; **49**: 877-883.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("precipitating factors"[MeSH] OR "contraindication") Limits: English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 102 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND ((結実因子/TH OR 増悪因子/AL) OR (薬物配合禁忌/TH OR 禁忌/AL)) AND (PT=会議録除く)

検索結果 138 件

Clinical Question 4-8

4. 成人期発症 MG の治療指針

妊娠・出産における注意点は何か

推奨

- ①MG は妊娠経過に重大な影響を及ぼすことはないが、早期破水のリスクを高める(グレードなし)。
- ②妊娠により 3 分の 1 の MG 患者で症状が増悪し、これは妊娠 3 ヶ月までと出産後 1 ヶ月以内に起こることが多いが、妊娠中の経過の予想は不可能である(グレードなし)。
- ③MG 患者の分娩は通常経膣分娩で行うが、腹圧減弱により分娩第 2 期が遷延化する可能性がある。このため、産科的適応に基づいて鉗子・吸引分娩や帝王切開が行われる確率が高い(グレード C1)。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(グレード C1)。
- ④MG 治療薬のうち、FDA 基準で使用が可能な薬剤は、ピリドスチグミン臭化物とブレドニゾン(カテゴリー B)およびネオスチグミン、シクロスポリン A、免疫グロブリン(カテゴリー C)、ミコフェノール酸モフェチル(カテゴリー D)である(グレード C1)。
- ⑤MG 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。新生児 MG は 10~30%の頻度で生じ、母親の MG 症状の重症度とは無関係に起こる(グレードなし)。

背景・目的

MG 患者の妊娠・出産については、3つの要素に分けて検討する必要がある。すなわち、①妊娠・出産が MG の経過に影響を与える可能性、逆に、②MG あるいはその治療が妊娠経過や胎児に影響を与える、あるいは出産時に合併症を起こす可能性、そして、③MG の母親から生まれた新生児の状態である。

これら 3つの視点のいずれについても、多数例の日本人 MG 患者で行われた調査研究は存在しない。アジア人における研究もわずかである。したがって、この項の記載内容は、主に欧米の患者における後方視的な多数例での研究の結果得られた知見に基づいている。

解説・エビデンス

アジアでの最大の調査は、台湾における 163 名の MG 患者の妊娠・出産を、815 名の非 MG 妊婦と比較した報告で、出産時低体重児、早期産、帝王切開施行率、small for dates infant (SFD) のいずれも両群間で異ならないことが示された¹⁾。日本人での数例ずつの症例報告をまとめると^{2,3)}、8 名の MG 患者の経過観察中、3 名が増悪し、2 名は症状改善後に妊娠が判明した。

また、5 名が吸引分娩で、2 名が帝王切開で出産した。

欧米人を中心とした MG 患者の調査結果では、おおむね 3 分の 1 は症状に変化なく、3 分の 1 が軽快し、残りの 3 分の 1 が増悪するとされている^{4,5)}。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⁶⁻⁸⁾。逆に MG が妊娠経過に及ぼす影響としては、早期破水が起こる危険性が有意に高いものの⁹⁾、妊娠経過には重大な影響をもたらさないと考えられている^{1,4-6)}。一方、分娩時には、随意筋である腹壁筋の易疲労性をきたして第 2 期が遷延化するおそれがある^{5,10)}。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^{9,11,12)}。しかし、帝王切開は MG の存在とは関係なく、純粹に産科的適応に基づいて施行すべきである^{4,7,11,13)}。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¹³⁾。

分娩時、MG の急性増悪を予防する目的で何らかの治療を追加する必要があるか否かは専門家の意見の範囲を出ないが、胃の通過の問題などにより内服薬の効果が不確定であることから、分娩第 1 期に 50~100mg のプレドニゾンと抗コリンエステラーゼ薬を筋注する方法がとられることがある^{4,5,7)}。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^{4,5)}。

妊娠・出産に際して、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^{6,8,10,11)}。米国 FDA 基準では、ピリドスチグミン臭化物とプレドニゾンはカテゴリー B (ヒト胎児への有害性の証拠はなく使用可能)、ネオスチグミン、シクロスポリン A、ミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリンおよび塩酸エドロホニウムはカテゴリー C (ヒト胎児へのリスクは否定できないが使用可能) に分類されている^{4,5)}。アザチオプリンとシクロホスファミドはカテゴリー D (ヒト胎児へのリスクはあるが、治療に不可欠な場合には使用もやむを得ない) であり、メトトレキサートはカテゴリー X で妊婦には禁忌である。なお、薬剤添付文書の記載では、MG 患者に保険適用のあるシクロスポリン製剤 (ネオール®) および作用点の類似したタクロリムス (プログラフ®)、さらに適用外のみコフェノール酸モフェチル (セルセプト®) は、いずれも妊婦への使用を禁忌としている点に留意する必要がある。

妊娠前に胸腺摘除術を施行されていた MG 患者と未施行の MG 患者では、早期破水、帝王切開、新生児出生時体重や奇形のいずれについても両者に有意差を認めなかったが⁹⁾、同療法は妊娠中の経過を改善し¹⁴⁾、新生児 MG の発生率を抑制した^{7,12,15)} との報告が存在する。しかし、多数例の調査では、胸腺摘除術が妊娠中の MG 増悪を抑制した証拠は得られなかった¹²⁾。一方、重症例では、妊娠中でも血液浄化療法^{6,16)} や全身麻酔下で胸腺摘除術^{12,13,17)} が施行される場合がある。

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% で、190 万人の非 MG 出産における 1.4% との間に有意差はなかった⁹⁾。通常、MG の母親が出産した新生児の 10~30% に一過性の筋無力症状が認められるが^{6,7,9)}、母親の MG 症状の程度とは無関係に生ずる⁶⁾。なお近年、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数編発表されている¹⁸⁾。

文献

- 1) Wen J-C, Liu T-C, Chen Y-H, et al. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol*. 2009; **16**: 889-894.
- 2) 菅野俊一, 小倉久男, 川村 良, ほか. 妊娠・分娩に合併した重症筋無力症の 4 例について. *日産婦東京会誌*. 1983; **32**: 330-336.

- 3) 松井 真, 黒田康夫. 重症筋無力症患者の妊娠・出産について. 神経治療. 1997; **14**: 143-148.
- 4) Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005; **121**: 129-138.
- 5) Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, et al. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother.* 2008; **8**: 979-988.
- 6) Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology.* 1999; **52**: 447-452.
- 7) 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.
- 8) 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 doi: 10.1186/1471-2474-5-42
- 9) Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis. Consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003; **61**: 1362-1366.
- 10) Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. *Eur J Neurol.* 2004; **11**: 559-562.
- 11) Podciechowski L, Brocka-Nitecka U, Dabrowska K, et al. Pregnancy complicated by myasthenia gravis: twelve years experience. *Neuroendocrinol Lett.* 2005; **26**: 603-608.
- 12) Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimizing care. *Eur J Neurol.* 2007; **14**: 38-43.
- 13) 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.
- 14) Eden RD, Gall SA. Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy. *Obstet Gynecol.* 1983; **62**: 328-333.
- 15) 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.
- 16) Levine SE, Keesey JC. Successful plasmapheresis for fulminant myasthenia gravis during pregnancy. *Arch Neurol.* 1986; **43**: 197-198.
- 17) Ip MSM, So SY, Lam WK, et al. Thymectomy in myasthenia gravis during pregnancy. *Postgrad Med J.* 1986; **62**: 473-474.
- 18) 神崎昭浩, 本村政勝. 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("perinatal care"[MeSH] OR "pregnancy"[MeSH]) Limits: English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 147 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH)

検索結果 1,956 件

(妊娠/TH OR 妊娠/AL) OR (出産/TH OR 出産/AL) OR (周産期/TH OR 周産期/AL) OR (周産期管理/TH OR 周産期管理/AL)

検索結果 179,784 件

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大させることが知られており、炎天下での外出や入浴には注意を要する¹⁾。

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 4-7 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、コントロールが難しくなることが予想され、飲酒は控えるよう指導する。喫煙についても経皮的ニコチン吸収製剤で MG 悪化の報告⁴⁾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、禁煙を勧める。

4) ワクチン接種

Zinman らは、513 例の MG にインフルエンザワクチンを接種したところ MG の増悪をきたさなかったと報告している^{5,6)}。ステロイド、免疫抑制薬を投与中はインフルエンザワクチンなど不活化ワクチンの接種はその効果が十分発揮できないおそれがあるとされている。しかし、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) にある者はインフルエンザワクチン予防接種が必要なグループに分類している。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、輸血や免疫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、免疫グロブリン大量静注療法施行後は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。増悪の時期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膈分娩を目指す。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% の新生児で出現する。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 4-8 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⁷⁾。副腎皮質ステロイド薬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、副腎皮質ステロイド薬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。

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) Moreau T, Vandenabeele S, Depierre P, et al. Nicotine-sensitive myasthenia gravis. *Lancet*. 1995; **345** (8941): 61-62.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Lotia S, Randall C, Dawson LJ, et al. Dental management of the myasthenic patient. *Dent Update*. 2004; **31**: 237-242.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 12 日)

"vaccination" OR "dentistry" OR "tobacco" OR "smoking" OR "drink"* OR "patient education", Limits: English, Japanese

検索結果 21 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

(重症筋無力症/MTH) AND ((ワクチン/TH OR ワクチン/AL) OR (歯科医療/TH OR 歯科医療/AL) OR (喫煙/TH OR 喫煙/AL) OR (飲酒/TH OR 飲酒/AL) OR (生活指導/TH OR 生活指導/AL) OR (日常生活/AL)) AND (PT=会議録除く)

検索結果 21 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 5-1

5. 成人期発症眼筋型 MG

眼筋型 MG の診断は発症後どの時点で行うか

推奨

① MG では病初期に症状が眼筋に限局している例でも発症後 2 年間は全身型への進展の可能性がある。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 と最終診断するのが適切である (グレード C1)。

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 (MGFA I 型) 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、日常生活における機能面あるいは外見上で支障を及ぼすことが多い。眼筋型 MG ではアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性率の頻度は全身型 MG に比べて低い^{3,4)}。欧米では眼筋型の頻度は 15~20% 程度と考えられているが、わが国の全国調査では 32~35% と高率である^{3~6)}。特に最近増加傾向にある、late-onset MG では眼筋型 MG の頻度が高い傾向にある⁶⁾。

解説・エビデンス

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^{1~4)}。高齢者の場合には全身型への進展は 31% とやや低頻度であり、全経過を通して眼筋型にとどまる頻度が高い⁷⁾。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⁾。

眼筋型と軽症全身型 (MGFA IIa) との区別が困難な場合がある。眼筋型 MG の場合でも QMG スコアでは眼筋に関する 3 項目 (右、または左を見て二重に見えるまでの時間 (秒)、上を見たときに瞼が下がるまでの時間 (秒)、顔面筋力¹⁰⁾) 以外でもポイントがつく場合がある。また、四肢の筋電図の連続刺激誘発筋電図では症状がなくても漸減現象 (waning) が観察される場合もあり、眼筋型と全身型の厳密な定義は難しい。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

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い。眼瞼下垂のみが長期にわたって残存している場合には、眼瞼挙上術などの外科的な対症治療の選択もある。

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) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2001; **11**: 208–216.
- 4) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009; **8**: 475–490.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. Muscle Nerve. 2010; **41**: 379–384.
- 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) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. Neurology. 2008; **71**: 1335–1341.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis"[Major: NoExp]) AND (("deglutition disorders"[MeSH]) OR ("anorexia"[MeSH])) Limits: English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 64 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (眼筋型/AL OR (眼筋麻痺/TH OR 眼筋麻痺/AL)) OR (眼筋型重症筋無力症/AL) AND (SH=診断 OR (鑑別診断/TH OR 鑑別診断/AL)) AND (PT=会議録除く)

検索結果 22 件

重要な文献をハンドサーチで追加した

Clinical Question 5-2

5. 成人期発症眼筋型 MG

眼筋型 MG の免疫療法はどのように行うか

推奨

- ①眼筋型 MG への免疫療法は有効と考えられているが、確立したエビデンスはない(グレード C1)。
- ②日常生活に支障をきたしている外眼筋麻痺を伴う患者に対しては、ステロイドパルス療法は標準的ステロイド内服治療法に比べて短期間で寛解状態が得られやすい(グレード C1)。

背景・目的

MG に伴う眼症状には眼瞼下垂 (CQ 5-4 参照) 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副腎皮質ステロイドを中心とする免疫療法が行われているが、治療方針を選択するための明確な基準は確立されていない。眼筋型 MG の診断の確定はしばしば困難 (CQ 5-1 参照) であり、MG の発症早期に眼症状にとどまっている場合には、将来的あるいは潜在的な病型 (眼筋型か全身型か) を確定できないまま治療を開始せざるを得ない。眼筋型 MG あるいは「眼症状のみ呈している MG」についての免疫療法の導入の判断、投与方法について以下に述べる。

解説・エビデンス

眼筋型 MG の治療についてははっきりしたエビデンスのある報告はないが、経験上ステロイド療法が最も有効性が高いことが知られている^{1,2)}。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内服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% との報告されており³⁾、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。抗コリンエステラーゼ薬の非有効例ではステロイド療法を考慮する。

眼筋型 MG に対する免疫療法としては報告の大半がステロイド内服療法である。内服療法では中等量より開始し、減量、維持へと移行していく。

眼筋型 MG へのステロイドパルス療法 (パルス療法) に関する報告は少ない^{4,5)} が、臨床上明らかな外眼筋麻痺があり ADL に支障がある場合には検討すべき治療法である。その利点として内服療法では寛解までに通常数ヵ月かかるのに対し、パルス療法は 1 ヶ月程度であること、長期的な副作用のリスクが軽度であるということなどがあげられる。具体的な方法は、1 クールを 3 日間のメチルプレドニゾロン 0.5~1g の点滴で、原則、午前中に行う。通常は、3 クールを目標とするが、その効果が不十分な場合には、4~5 クール行うこともある。眼筋型 MG へのパルス療法に伴う初期増悪として一過性の眼症状の増悪、ときに一過性の四肢脱力を呈することがあ

るが、通常クリーゼにまで至ることはなく全身型 MG に同療法を行う場合と比べ安全性は高い。パルス療法後はステロイド内服を開始し、減量、維持とする。

他の免疫療法として、全身型 MG での使用法に準じて眼筋型 MG にも免疫抑制薬が使用されることがあるが詳細は他項へ譲る。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

①免疫療法導入については臨床症状と ADL、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。

②ステロイドパルス療法は眼筋型 MG に対して安全性は高いと考えられるが、初期増悪への注意は必要である。

③認知症を伴う高齢発症眼筋型 MG 患者に対するステロイドパルス療法は、精神症状などの副作用が出現しやすいので注意が必要である。

文献

- 1) Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol*. 2008; **21**: 8–15.
- 2) Elrod RD, Weinberg DA. Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004; **17**: 275–309.
- 3) Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol*. 2005; **89**: 1330–1334.
- 4) 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.
- 5) 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

検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 5-3

5. 成人期発症眼筋型 MG

早期からの免疫療法は眼筋型 MG から全身型 MG への進展を阻止するか

推奨

- ①MG の眼筋症状に対する免疫療法が、結果として、眼筋型から全身型への進展を抑制する場合がある(グレードC1)。
- ②全身型への進展阻止を目的とした早期からの免疫療法(特に過度の経口ステロイド)を行うことは推奨できない(グレードD)。

背景・目的

眼筋型 MG から全身型への進展は発症から2年以内と考えられている(CQ 5-1 参照)。早期からの免疫療法が、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多く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

Cochrane review と Neurology 誌の evidence-based review 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 は 1964 年に Mount らにより報告された論文だけである³⁾。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。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とは大きく異なっている。

代表的な 4 つの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⁴⁻⁷⁾。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。confidential interval について幅があるものの、risk ratio あるいは odds ratio は 0.02~0.32 であり、早期からの免疫療法の眼筋型から全身型への進展抑制効果を有していることを示唆している。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療法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]

眼筋型のなかでも複視のため、日常生活が障害されている場合には、非可逆的な眼球運動障害を残存させないためにも免疫療法の適応となる。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療法は推奨できない。

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) Mount FW. Corticotropin in treatment of ocular myasthenia: a controlled clinical trial. Arch Neurol. 1964; **11**: 114–124.
- 4) 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.
- 5) Kupersmith MJ, Lattkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol. 2003; **60**: 243–248.
- 6) 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.
- 7) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

"ocular myasthenia gravis" AND ("immunotherapy" OR "adrenal cortex hormones/therapeutic use" OR ("calcineurin/antagonists" OR "methylprednisolone")) Limits: English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012
検索結果 19 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (眼筋型/AL OR (眼筋麻痺/TH OR 眼筋麻痺/AL) OR (眼筋型重症筋無力症/AL OR Methylprednisolone/TH OR (免疫療法/TH OR 免疫療法/AL) OR ((副腎皮質ホルモン/TH OR 副腎皮質ホルモン/AL) AND SH=治療的利用) OR ("calcineurin inhibitor"/AL OR "calcineurin inhibitors"/AL) OR (カルシニューリン阻害剤/AL OR カルシニューリン阻害薬/AL)) AND (PT=会議録除く)
検索結果 22 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 5-4

5. 成人期発症眼筋型 MG

眼瞼下垂に対する対症療法はどのように行うか

推奨

- ①眼瞼下垂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、眼筋型 MG に対するその効果は限定的で、満足のいく効果が得られるのは 20~50% 程度にとどまる (グレード C1)。
- ②MG で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 (グレード C1)。
- ③治療に反応せず、症状が固定している眼瞼下垂に対し、眼瞼挙上術は治療オプションのひとつである (グレード C1)。

背景・目的

MG では眼症状の頻度が最も高く、15%は眼筋型として経過する^{1~4)}。治療後、軽度の眼瞼下垂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⁾。

眼瞼下垂のみを呈する眼筋型 MG、あるいは全身型 MG で治療後、眼瞼下垂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のいく治療効果が得られるのは 20~50%程度にとどまる^{2,10)}。副腎皮質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り⁷⁾、眼筋型 MG に対し免疫学的内服治療の強化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、眼症状に対する治療法は確立していない^{7,8)}。対症療法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⁾。最近の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^{12,13)}、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^{12,13)}。術後合併症として創部瘢痕、閉眼不能、角膜疾患、複視の悪化、眼瞼下垂再発が生じうる^{12,13)}。

[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76.0%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。

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眼瞼下垂の場合に限られる。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: p18–25.
- 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 8 月 31 日)

("myasthenia gravis") AND ("therapy"[SH] OR "surgery") AND ("ocular myasthenia gravis" OR "blepharoptosis") Limits: Humans, English, Japanese; Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 75 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

Clinical Question 6-1

6. 成人期発症全身型 MG

経口免疫療法はどのように行うか

推奨

- ① 漸増・漸減による高用量経口ステロイド治療は MG 改善に有効であるが、一定量を超える経口ステロイドの長期化を招きやすく、様々な問題点が指摘されているため、現在見直しを迫られている。他の治療選択が可能な現在、その適応は慎重に考える (グレード C1)。
- ② 長期経口ステロイドは高率な副作用と QOL やメンタルヘルスの悪化をきたすため、少量にとどめる (グレード C1)。
- ③ カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリンのマイクロエマルジョン製剤とタクロリムス) は罹病期間の短い患者により有効である (グレード C1)。

背景・目的

1960 年代～70 年代の初頭、MG に対する高用量経口ステロイド投与 (プレドニゾロン 1mg/kg/日または 50～60mg/日) において、その有効性と初期増悪に伴う危険性 (クリーゼ) の両者が報告された^{1,2)}。そこで、初期増悪に伴う危険性を最小限とする投与方法として漸増法が提唱された。1970 年代以降、漸増 (1～2 ヶ月) ののち、高用量で十分な改善が得られるまで (1～3 ヶ月) 維持、改善後は症状の再燃を避けるためゆっくり漸減 (1 ヶ月あたり投与量の 5～10% の減量) を組み合わせた高用量経口ステロイド療法が広まった^{1～3)}。これにより、全身型 MG の重症例、死亡例は大きく減少した^{2,4)}。ただし、この投与方法では初期増悪は軽い³⁾、効果発現が遅い^{1～3)}。症状改善後の漸減が順調に行われたとしても、中等量 (プレドニゾロン 20mg/日前後) 以上のステロイド服用期間が長く、ステロイドの問題点が目立ちやすかった。また、症状再燃のため十分に減量できない場合も少なくなかった。

MG の完全寛解率は低いままであり^{3,4)}、多くの患者は経口免疫療法を長期間、余儀なくされる^{3～6)}。一定量を超える長期ステロイドは副作用を高頻度に伴い^{1,3,5)}、QOL やメンタルヘルスを阻害する (CQ 4-1 参照)。完全寛解が得難い以上、経口免疫療法は QOL を維持するように計画されるべきである³⁾。また、後期発症 MG (LOMG) の増加^{7～9)}、長期化した患者の蓄積のため、治療すべき MG 患者は 20 年前に比し高齢化している⁷⁾。

本ガイドライン委員会は歴史的に実績のある高用量経口ステロイド漸増・漸減投与方法、これの開発、普及にかかわった先人の業績を否定するものではない。しかし、様々な問題点が指摘され (CQ 4-1 参照)、他の治療選択肢が増えつつある現在、この治療法を広く推奨はできないと考えている。その適応は慎重に考えるべきであり、行う場合は確実なステロイド減量を心がけるべきである。漸増・漸減投与方法による高用量経口ステロイド療法では治療目標「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations レベル」 (CQ 4-1 参照) の達成率が低い¹⁰⁾。

経口ステロイド療法ではカルシニューリン阻害薬併用や、血液浄化療法、免疫グロブリン大

量静注療法，ステロイドパルス療法を積極的に施行するなどし，10mg/日を超えるプレドニゾロンの投与期間を極力短くする工夫が望まれる（CQ 4-1 参照）。

解説・エビデンス

MG に対する経口免疫療法薬としては，現在でも副腎皮質ステロイド（プレドニゾン，米国ではプレドニゾン）がファーストチョイスとして受け入れられている^{1~3)}。副腎皮質ステロイドがMG 症状改善に有効な薬剤であることに疑いの余地はないが，MG に対する経口ステロイドのランダム化比較試験（RCT）はない¹⁾。また，高用量経口ステロイド治療がMG の完全寛解を増やすというデータはなく¹⁾，分析疫学的研究では経口ステロイドの普及前後でMG の完全寛解率に大きな変化はない⁴⁾。経口ステロイドの投与法や投与量による有効性/有害性バランスの優劣，さらには，他の免疫療法薬の有効性/有害性バランスとの優劣に関するデータもない¹⁾。経口ステロイドにまだ確立した投与法はない^{1,3)}。副腎皮質ステロイド療法全般において，プラセボとの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大量投与（ステロイドパルス療法）のみである¹¹⁾。

経口ステロイド療法としては，漸増せず最初から高用量プレドニゾンを投与するやり方も提案されている³⁾。初期増悪は強くても，効果発現が早く減量も比較的順調に運ぶため，経口ステロイド総量を減じる³⁾。その際，初期増悪によるクリーゼが危惧される場合は血液浄化療法などを併用する³⁾。

間欠的メチルプレドニゾン静脈内大量投与は経口ステロイドの問題点を解決しうる^{10,12)}。長期ステロイドの問題点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い^{13,14)}。長期的（年単位）経口ステロイドはプレドニゾン1日量10mg 以下，なるべく5mg/日以下とするのが望ましい^{15,16)}（CQ 4-1 参照）。

カルシニューリン阻害薬に関しては，シクロスポリン，タクロリムスともにMG に対する有効性が証明されている^{17,18)}。わが国に臨床導入された当初は，制度上，ステロイド療法で十分な場合用いるとされていたが，解析の結果，カルシニューリン阻害薬の有効性は罹病期間の短い患者で高く，病初期から積極的に投与する薬剤と考えられている¹⁹⁾。カルシニューリン阻害薬については，低QOL やメンタルヘルス阻害との関連性は，今のところ検出されていない^{15,16)}。

MG に対する有効性のエビデンスを有する薬剤として，他にアザチオプリン（CQ 9-2-1 参照）があるが，わが国の保険適用はなく，使用頻度は低いのが現状である。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

QOL を維持し，高い有効性/有害性バランスを得るためには，ステロイド療法は長期投与では少量に，大量投与では短期間にとどめる。

シクロスポリン（CsA）のマイクロエマルジョン製剤（CsA MEPC）は，吸収性が高いレベルで安定しているため，血中濃度をモニター（血中濃度トラフ値<200ng/mL，長期的には<100ng/mL）しながら投与量を調節することにより，旧型製剤で指摘された腎毒性は回避できる^{17,20)}。CsA MEPC を5mg/kg/日（MG 治療における高用量）で用いた場合，その症状抑制効果は強く，効果発現は早い（投与1~2週）²⁰⁾。しかし，血中濃度トラフ値が200ng/mL を超えることがまれではなく（特に肥満患者），クレアチニンの軽度上昇，高血圧の発生もまれではない²⁰⁾。また，のぼせ感，歯肉充血・増生，多毛といった副作用もまれとはいえない^{17,20)}。高用量使用も1~2ヵ

月間程度であれば、以後の減量によりクレアチニン上昇例、高血圧例も改善する²⁰⁾が、高用量での治療は厳密なモニター下に行うべきである²⁰⁾。一般的には、安全性・安心感の点から、3mg/kg/日で開始することを推奨する。CsA の大きな利点は耐糖能悪化作用がほとんど問題にならない点であり、この点で、高齢 MG 患者に適することが多い²¹⁾。

タクロリムスの MG 症状改善作用は、CsA MEPC と同程度である¹⁹⁾。MG に対する投与量が制度上、低用量 (3mg/日) に固定されており、この場合クレアチニン上昇例はほとんどない。血中濃度も CsA ほど頻回なチェックは不要な場合が多い。タクロリムスは自覚症状レベルの軽微な副作用も少ない印象で使用しやすい。ただし、特に高齢 MG 患者において、問題点は耐糖能悪化作用である。すでに、耐糖能異常や糖尿病を持つ患者にタクロリムスを用いた場合、耐糖能のさらなる悪化はほぼ必発と考えてよい。定期的検査と、必要に応じ、糖尿病治療開始あるいは既治療強化を要する。

10mg/日以下のプレドニゾロンとカルシニューリン阻害薬 (CsA MPEC またはタクロリムス) の内服治療で症状コントロールが不十分な場合、どのような方法で早期改善を図るかが問題となる。強力治療 (血液浄化、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法など) や、その反復施行が困難な場合、経口ステロイドのさらなる増量はやむを得ないが、決して漫然と投与せず、速やかに減量を行うべきである。

文献

- 1) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (2): CD002828.
- 2) Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. Expert Rev Neurother. 2009; 9: 351–358.
- 3) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010; 43: 428–435.
- 4) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008; 37: 141–149.
- 5) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol. 1984; 15: 291–298.
- 6) Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. Neurology. 2008; 71: 394–399.
- 7) Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? Ann N Y Acad Sci. 2008; 1132: 238–243.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. Eur Neurol. 2011; 65: 16–22.
- 11) Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. Acta Neurol Scand. 1998; 97: 370–373.
- 12) Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. Arch Neurol. 1985; 42: 1149–1153.
- 13) Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. Ann Allergy. 1989; 62: 375–391.
- 14) Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. Harvard Rev Psychiatry. 1998; 5: 239–246.
- 15) 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.
- 16) 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.

- 17) Tindall RSA, 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.
- 18) 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.
- 19) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2010; **41**: 212–218.
- 20) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, et al: Monitoring treatment with cyclosporine microemulsion in myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2008; **15**: 598–604.
- 21) 小西哲郎. 重症筋無力症における cyclosporin の使用経験—特に耐糖能異常患者における使用について—. *神経治療.* 2009; **26**: 179–187.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("adrenal cortex hormones/therapeutic use"[Majr] OR "calcineurin inhibitors" OR "tacrolimus" OR "cyclosporine") Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 110 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 6-2

6. 成人期発症全身型 MG

メチルプレドニゾロン静脈内大量投与(ステロイドパルス療法)はどのように行うか

推奨

- ①全身型 MG に対しメチルプレドニゾロン静脈内大量投与は有効である(グレードB)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)(グレードC1)。
- ②間欠的に繰り返すメチルプレドニゾロン静脈内大量投与は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(グレードC1)。
- ③血液浄化療法直後のメチルプレドニゾロン静脈内大量投与では初期増悪は比較的軽い(グレードC1)。

背景・目的

メチルプレドニゾロン静脈内大量投与は、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、メチルプレドニゾロン静脈内大量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に対する副腎皮質ステロイド療法全般において、プラセボとの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ロン静脈内大量投与のみである^{1,2)}(エビデンスレベルII)。血液浄化療法直後のメチルプレドニゾロン静脈内大量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、メチルプレドニゾロン静脈内大量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。他の自己免疫疾患でのステロイドパルス療法は通常、メチルプレドニゾロン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、投与量や投与回数を減じる工夫を行う場合も少なくない。原則として入院のうえ、行う。

(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大量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、行うのが望ましい。

(注2) MGFA classⅢ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血液浄化療法直後の併用とする，などの工夫がある．

(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．まず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)，血液浄化単独療法で速やかに症状をいったん改善させる．その後，血液浄化療法直後にメチルプレドニゾロンを併用する．初回は500mg単回投与の併用とし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．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．重症例に対してステロイドパルス療法を行う場合は，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．

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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("methylprednisolone"[MeSH]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 15 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 6-3

6. 成人期発症全身型 MG

免疫グロブリン静注療法 (IVIg) はどのように行うか

推奨

- ①IVIg 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(グレード B)。
- ②IVIg は増悪した MG 症状を血液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(グレード B)。
- ③0.4g/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(グレード B)。
- ④IVIg 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(グレード B)。
- ⑤IVIg は血液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(グレード C1)。

背景・目的

免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) は、広く自己免疫性神経筋疾患の治療に用いられている。IVIg が MG の治療法として保険適用を取得する以前の 2006 年におけるわが国の疫学調査で、すでに 2.7% の MG 患者に IVIg が施行されていた¹⁾。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²⁾、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液浄化療法 (CQ 6-4 参照) がより効果が理解しやすい治療法といえる。そのため、しばしば IVIg は血液浄化療法とその有効性が比較されてきた^{3,4)}。血液浄化療法との比較に関しては、IVIg のほうが施行者に特別な技能や経験集積の必要が少ない、治療後一過性増悪がないなど、安全性や安心感での IVIg の優位性があげられる。IVIg と血液浄化療法のいずれを用いるかの選択には、施設の事情、患者の年齢や全身状態、感染症合併の有無など MG 以外の要因も考慮される。MuSK 抗体陽性例に対する使用に関しては CQ 4-4 を参照。

解説・エビデンス

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、その効果は血液浄化療法やステロイドパルス療法に匹敵すると結論している(エビデンスレベル I)。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 compos-

ite 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（エビデンスレベル II）。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 は血液浄化療法と同等の効果を有するという結果が 2 つの RCT で報告されている^{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）と血液浄化療法群（41 例）に割り付け、治療終了から 14 日後に QMG で治療効果を評価し、60 日後まで観察を行った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%、血液浄化療法で 65% であり、その効果の持続期間も同等であつた（エビデンスレベル II）。Gajdos らは増悪期の MG 87 例を血液浄化療法群（41 例）、IVIg 3 日間群（23 例）、IVIg 5 日間群（23 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⁾（エビデンスレベル II）。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 と血液浄化療法の効果は同等であり^{9,10)}（エビデンスレベル II）、さらに、IVIg は血液浄化療法よりも忍容性が高く安価であると結論している。Mandawat らは US database から抽出された 1,606 例の入院患者の大規模コホート研究の結果から、高齢患者や呼吸・循環に重篤な合併症を有する患者の増悪時治療に IVIg を推奨している¹¹⁾。

胸腺摘除術後における 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、年齢をマッチさせた血液浄化療法群 9 例を比較した¹²⁾。IVIg は血液浄化療法と同様に、術後の臨床症状の改善、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%）、嘔気（3.2%）などがみられているが⁴⁾、症例報告やケースシリーズなどの記述研究では、血液浄化療法に比べて IVIg のほうが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⁴⁾。

なお、わが国では献血ヴェノグロブリン®IH 5% 静注が 2011 年 9 月に保険適用を取得している。投与速度は有害事象発症と密接な関連があり、添付文書に従い投与を行う。特に初回投与速度には注意を要する。

文献

- 1) 村井弘之, 山下夏美. 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性疾患に関する調査研究班臨床疫学調査から—. 脳 21. 2008; 11: 227-231.

- 2) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. JAMA. 2004; **291**: 2367–2375.
- 3) Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev. 2007; **21** (Supp 1): S57–S107.
- 4) 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.
- 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 6 日)

("myasthenia gravis[Majr: NoExp]) AND ("immunoglobulins, intravenous"[MeSH] OR IVIG) Limits : Human, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 143 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 6 日)

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

検索結果 58 件

血液浄化療法はどのように行うか

推奨

- ①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) は同等の効果がある (グレード C1).
- ②血液浄化療法は, AChR 抗体陰性 MG (seronegative MG) にも有効である (グレード C1).
- ③MuSK 抗体陽性 MG では PE および DFPP が推奨される (グレード C1).

背景・目的

MG に対する血液浄化療法 (PP) は, MG 症状増悪, 特に急性増悪 (クリーゼ), 胸腺摘除術前, 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適応となる. PP の療法別の治療効果に関しては, PE, DFPP, IAPP に明らかな治療効果の差を認めない. PP は seropositive MG, seronegative MG のいずれにおいても有効である.

解説・エビデンス

MG における 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, 一時的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に適応となる (CQ 11-1 参照). その効果は PP 施行後 24 時間から数日以内に現れるが, 2~4 週以上の長期にわたっては持続しない¹⁾.

PP の療法別の治療効果を比較した報告では, PE, DFPP, IAPP とも同等の効果があり^{2,3)}, いずれかを選択する. 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.

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 ヶ月間に限って算定する」であるが, 適応および施行回数に関する明確な根拠はない.

全身型 MG に対する強力治療として, PP とステロイドパルス療法を併用し症状を短期間に改善させる早期強力治療戦略が提案されている⁴⁾.

PP は AChR 抗体陰性 MG (seronegative MG) にも有効である^{2,5)}. MuSK 抗体陽性 MG では, IVIg や IAPP が無効で PE が著効した症例報告がある⁶⁾. 免疫吸着療法が無効な理由として, MuSK 抗体は IgG4 が主体で, イムソーバ®TR350 による免疫吸着の効果が少ないことが考えられる⁷⁾. DFPP では MuSK 抗体が除去され, 臨床症状が改善した報告があり⁸⁾, MuSK 抗体陽性

MG では PE もしくは DFPP が推奨される。

以下に日本アフェレシス学会の推奨する治療法を紹介する⁹⁾。

①単純血漿交換法 (plasma exchange : PE)

主に膜型血漿分離器を用いることが多い。通常患者の全血漿量 (1 血漿量) ~ 1.5 倍の血漿量を置換する。

(1 血漿量 (L) = 体重 (kg) × 1/13 × (1 - ヘマトクリット/100))

1 回の血漿処理量は 2,000 ~ 4,000 mL (40 ~ 50 mL/kg) で多くは 3,000 mL 前後を目標に行われ。通常、置換液として 5% ヒトアルブミン製剤を用いる。

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

血漿分離器で血液を血球と血漿に分離し、同一回路内でさらに膜孔径の小さい血漿成分分離器によって、病因物質を含むグロブリン分画を除去し、アルブミンなど低分子量蛋白を血球成分とともに体内に戻す治療法である。置換液として加える血液製剤の量を少量にすることができる利点がある。1 回の血漿処理量は、通常患者の全血漿量 (1 血漿量) ~ 1.5 倍の血漿量を処理する。置換液としてヒトアルブミン製剤を使用する。

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

血漿分離器で分離された病因物質を含む血漿を吸着カラム (イムソーバ®TR350) に通すことにより、病因物質を除去する。置換液の補充を必要としないため、効率的で安全な治療法である。1 回の血漿処理量は 1,500 ~ 2,000 mL (40 mL/kg)、多くは 2,000 mL 前後を目標とする。血流速度は 50 ~ 150 mL/分、血漿処理量は最大で 20 mL/分で行う。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、ブラジキニンは急速に脱着して血漿中に大量に遊離し、2,000 mL を超えるといったん吸着されていた自己抗体が遊離する。このことからイムソーバ®TR350 では 1,500 ~ 2,000 mL が望ましい。ACE 阻害薬を服用中の患者にイムソーバ®TR350 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。IAPP の連日施行は血中フィブリノーゲンを著明に低下させるため、連日 3 日以上 IAPP は避けるべきである。

文献

- 1) 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.
- 2) Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. Neurology. 1995; 45: 338-344.
- 3) 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.
- 4) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. Eur Neurol. 2011; 65: 16-22.
- 5) Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, et al. Seronegative myasthenia gravis. Neurology. 1988; 38: 514-517.
- 6) Suzuki H, Motomura M, Yoshimura T, et al. [A case of myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies showing a dramatic improvement with plasma exchange]. Rinsho Shinkeigaku = Clin Neurol. 2005; 45: 510-513.
- 7) 野村恭一, 王子 聡, ほか. 免疫吸着 (TR-350) 療法は自己抗体の IgG サブクラスにより除去能が異なる。厚生労働省科学研究, 難治性疾患克服研究事業, 免疫性神経疾患に関する調査研究班, 平成 20 年度報告書, p52-55.
- 8) Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, et al. MuSK antibody clearance during serial sessions of plasmapheresis for myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2007; 263: 191-193.
- 9) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

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

検索結果 105 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 6-5

6. 成人期発症全身型 MG

どのような場合、リツキシマブ使用を考慮するか

推奨

①MG に対するリツキシマブは保険適用外であるが、他の治療法で効果が十分でない症例に限り使用を考慮する(グレードC1)。

背景・目的

リツキシマブは B 細胞表面に発現する CD20 を標的としたモノクローナル抗体製剤であり、non-Hodgkin lymphoma の腫瘍性 B 細胞を除去する目的で開発された^{1,2)}。non-Hodgkin lymphoma と MG の合併例において、リツキシマブが両疾患に有効性を示したと報告され³⁾、MG に対するリツキシマブの有効例報告やオープン試験が欧米中心に蓄積されている。通常の MG 治療では手詰まりな状況を解決する薬剤という位置づけが、国際的には確立しつつある。リツキシマブ使用に至るまでの治療困難性の内容は報告により様々であり、リツキシマブの適応について広く受け入れられている基準はまだない。有効例がほとんどであり、無効例の記載は少ない^{3~18)}。症例やケースシリーズの後ろ向き検討が多いが^{4~10, 12~16, 18)}、前向きオープン試験^{11, 17)}の結果でも無効例は少ない。

解説・エビデンス

リツキシマブの有効性を他の治療あるいはプラセボと比較した前向き試験はない。数十件の症例報告またはケースシリーズと 2 件の前向きオープン試験^{11, 17)}がある。現在までの知見をまとめる。

1) MG に対する有効性

長期的効果と早期効果の両者が記載されている。リツキシマブ投与後、月単位で症状が改善し始め、徐々に従来の濃厚な治療内容が軽減され、半年から数年の経過で少量薬剤での MM や PR、あるいは CSR に向かう長期的効果^{5~9, 11~13, 17)}とリツキシマブ投与後、2 週間から 2 ヶ月以内に症状が著明に改善する(週単位での改善)というような早期効果^{4, 7, 9, 11, 14)}である。早期効果は、long-lived plasma cells の寿命より短い期間で得られており、B cell から long-lived plasma cell への分化阻止による効果とは考えにくい。早期効果はリツキシマブの short-lived な抗体産生細胞に対する作用、もしくは病態調節にかかわる B 細胞に対する作用などが想定される^{1, 2)}。

リツキシマブは AChR 抗体陽性例よりも MuSK 抗体陽性例で有効性が高く、AChR 抗体価に比し MuSK 抗体価がよく低下するとする報告がある^{5, 12, 17)}。AChR 抗体の IgG サブクラスが IgG1 と IgG3 であるのに対し MuSK 抗体は IgG4 である。これがどのような病態の相違を反映するかは不明であるが、リツキシマブは他の IgG4 関連疾患にも著効するという¹⁷⁾。リツキシマブの作

用、有効性が病原性自己抗体の IgG サブクラスにより異なる可能性もある¹⁷⁾。ただし、リツキシマブにより IgG4 総量が他の IgG サブクラスに比し特異的に減少することはない¹²⁾。総 IgG 量の減少もみられない¹⁴⁾。リツキシマブにより AChR 抗体価は低下する 경우가多いが、AChR 抗体価低下を伴わずに MG 症状が改善している例もあり^{5,7,17)}、リツキシマブの作用機序には不明な点も少なくない。

2) リツキシマブの適応について

長期的に1回以上/月の頻度で、血液浄化療法(または免疫グロブリン静注療法)とステロイドパルス療法を要する、あるいは、血液浄化療法(または免疫グロブリン静注療法)とステロイドパルス療法を頻回(1回以上/1~2週)に繰り返しているにもかかわらず悪化傾向に歯止めがかからない場合に加え、副作用のため現状治療を継続できない場合(高用量経口ステロイドなど)も投与対象となっている^{4~17)}。

3) リツキシマブの投与法について

MG に対する投与法について確立したプロトコルはない。報告例を要約すると、以下の方法がある。

①悪性リンパ腫で用いられている投与法に準じた投与法：リツキシマブ 375mg/m² 週1回点滴投与、4~6週(2週の報告あり¹⁰⁾)。これを1クールとして数ヵ月~約半年毎に計1~5クール行う^{3,4,7~9,11,13,15)}。

②関節リウマチで用いられている投与法に準じた投与法：リツキシマブ 1,000mg 点滴投与を2~4週間隔で2回。これを1クールとして数ヵ月~約半年毎に1~数クール行う^{4,6)}。

追加投与の投与法、投与量には他にもバリエーションがある。十分な改善が得られるまで、あるいは CD20 (CD19 を用いている報告もある) を <0.1% に維持するように行う。

4) リツキシマブの副作用について

リツキシマブ投与開始後あるいは注入速度上昇後に様々な程度の infusion reaction (発熱、頭痛、嘔気、瘙痒、発疹、咳、血管浮腫など) がまれならず生じ、この現象は MG の報告例にも少ないが記載がある⁷⁾。最低限、解熱鎮痛薬と抗ヒスタミン薬の前投与を行う。副腎皮質ステロイドを静脈内前投与する場合もある⁷⁾。リツキシマブ治療後、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) が生じた報告もあるが、頻度は SLE に対する使用で国際的に2例(複数の免疫抑制薬長期使用例)⁸⁾、わが国の悪性リンパ腫約9万人に使用し5例(すべて癌化学療法併用例)である(リツキサン使用ガイド)。MG での報告には重篤な副作用の記載はない。腫瘍崩壊症候群は自己免疫疾患に対し用いる場合は生じないものと考えられる。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

自己免疫疾患に対しリツキシマブを用いる場合、重篤な副作用は極めてまれと考えられる。したがって、制度上可能な範囲で治療を工夫しても十分な改善が得られない例、悪化傾向に歯止めがかからない例、著しい副作用のため現状治療を継続できない例ではリツキシマブ使用に関し、制度上の問題は残るが、倫理的問題は少ないと考えられる。現在のところ MG に対するリツキシマブ治療は、所属施設の倫理委員会の承認、患者の同意を得て、通常は全額患者負担として行わざるを得ない。保険適用獲得が強く望まれている。

薬剤希釈や投与速度などの詳細は「リツキサン使用ガイド(中外製薬株式会社または医療情報センター)」を参考にするが、これに記載されている投与量は悪性リンパ腫で用いられているもののみである。

文献

- 1) Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; **4**: 557–567.
- 2) Stübgen JP. B cell-targeted therapy with rituximab and autoimmune neuromuscular disorders. *J Neuroimmunol*. 2008; **204**: 1–12.
- 3) 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.
- 4) Stein B, Bird SJ. Rituximab in the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011; **12**: 163–164.
- 5) Blum S, Gillis D, Brown H, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; **82**: 659–663.
- 6) Sadnicka A, Reilly MM, Mummery C, et al. Rituximab in the treatment of three coexistent neurological autoimmune diseases: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Morvan syndrome and myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; **82**: 230–232.
- 7) Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis: experience from five patients. *Acta Neurol Scand*. 2010; **122**: 225–228.
- 8) Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, et al. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2010; **41**: 375–378.
- 9) Nelson RP Jr, Pascuzzi RM, Kessler K, et al. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009; **10**: 170–177.
- 10) Stieglbauer K, Topakian R, Schaffer V, et al. Rituximab for myasthenia gravis: three case reports and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2009; **280**: 120–122.
- 11) Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol*. 2009; **16**: 246–250.
- 12) 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; **201–202**: 90–94.
- 13) Baek WS, Bashey A, Sheehan GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; **78**: 771.
- 14) Hain B, Jordan K, Deschauer M, et al. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve*. 2006; **33**: 575–580.
- 15) Thakre M, Inshasi J, Marashi M. Rituximab in refractory MuSK antibody myasthenia gravis. *J Neurol*. 2007; **254**: 968–969.
- 16) Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology*. 2000; **55**: 1062–1063.
- 17) Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012; **78**: 189–193.
- 18) Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, et al. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; **4**: 259–266.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 7 日)

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

検索結果 33 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

クリーゼの治療はどのように行うか

回答

- 抗コリンエステラーゼ薬を使用していれば中止する。
- 症状が急速に増悪することがあるので気道確保の時期判断を誤らず、全身管理を適切に行う。
- 人工呼吸器管理では肺胞の虚脱や無気肺の発症を予防するため陽圧換気が望ましい。
- 血液浄化療法あるいはIVIgを施行する。
- 呼吸筋クリーゼからは離脱できるので気管切開は極力避ける。

背景・目的

MG 患者が呼吸困難をきたして急激に増悪し、呼吸不全に陥り気管内挿管・人工呼吸器管理が必要と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球筋にも障害があり、唾液の誤嚥や構音障害を伴う。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 10.9~14.8% 存在する¹⁻³⁾。MG の診断確定 2 年以内に起きやすく、高齢者・若年女性・球症状を有する症例・胸腺腫合併例ではクリーゼをきたしやすいという報告⁴⁾がある。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。一方、抗コリンエステラーゼ薬の過剰投与により発症するコリン作動性クリーゼは、MG 治療に多くの選択肢がある現在では以前と比べて減少したものと考えられる。クリーゼ発症にはしばしば誘因が存在し、気道感染症が約半数を占める^{5,6)}。病勢の増悪あるいはコントロール不良、胸腺摘除術の術後、過労なども誘因となりうるため、誘因の除去や誘因に対する治療は重要である。過労や感染によるクリーゼ発症は患者指導によりリスクを軽減することが可能である。手術侵襲による筋無力症状増悪だけでなく、創部疼痛のために深呼吸・咳嗽が抑制されて、気道分泌物貯留・喀痰の排出困難をきたして無気肺を合併することもあり、術後管理に留意する。なお、術後クリーゼの発生は術前の免疫療法導入により発生を抑制できる可能性がある。

気管内挿管・人工呼吸器管理開始の目安として、肺活量が 15 mL/kg を下回ることをあげる報告⁷⁾はあるが、気管切開後に症状が急速に増悪すること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。人工呼吸器管理では肺胞の虚脱や無気肺の発症を予防するため陽圧換気が望ましい。呼吸筋クリーゼからは離脱できるので、気管切開施行は極力避ける。気管切開に伴うリスクばかりでなく、胸腺摘除を施行する場合には縦隔感染のリスクは高まる。なお抗コリンエステラーゼ薬ではクリーゼを本質的に改善できず、気道分泌液過多などにより全身管理に支障が生じる可能性があるためクリーゼに対しては使用しない。

急性増悪期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 (血液浄化) あるいは IVIg を行うことが有用である。クリーゼに至ってしまった場合には、治療効果の発現が速やかである血液浄化を選択することが多い。一方、IVIg は身体的負

担が血液浄化よりも少なく免疫抑制の心配がないので、高齢者や小児あるいは重症感染症合併例などでは急性増悪期に使用しやすい。なお、血液浄化療法あるいは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中心とした免疫療法の構築について検討する必要がある。クリーゼからの脱却は確実にできるため、患者の不安軽減あるいは闘病意欲の維持をサポートすることも必要である。

文献

- 1) 高守正治. 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 年度報告書, 1988; p227-245.
- 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) 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) Lacomis D. Myasthenic crisis. Neurocrit Care. 2005; **3**: 189-194.
- 5) Thomas CE, Myer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology. 1997; **48**: 1253-1260.
- 6) Berrouscho J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med. 1997; **25**: 1228-1235.
- 7) Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol. 2004; **24**: 75-81.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 8 月 31 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("respiratory distress" OR "dyspnea" OR "dyspnoea") Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 56 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 31 日)

(重症筋無力症/MTH) AND ((呼吸困難/TH OR 呼吸困難/AL) OR (分利/TH OR クリーゼ/AL))

検索結果 154 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

非侵襲的換気療法 (NIV) はどのような場合に用いるか

推奨

- ① MG 増悪時における非侵襲的換気療法 (non-invasive ventilation : NIV) の導入には明確な基準はなく、急速進行性の呼吸不全や唾液分泌過多の場合は安易に導入すべきではない (グレード C2)。
- ② 高 CO₂ 血症に陥っている症例では、気管内挿管による人工呼吸 (endotracheal intubation and mechanical ventilation : ET-MV) で速やかに高 CO₂ 血症を改善させるべきであり、NIV は PaCO₂ 45~50mmHg 以下の段階で導入すべきである (グレード C1)。
- ③ 気管内挿管による人工呼吸 (ET-MV) から離脱する際に NIV を導入することによって、再挿管を免れる場合がある (グレード C1)。

背景・目的

1980 年代前半、睡眠時無呼吸症候群に対して鼻マスク連続陽圧呼吸 (nasal continuous positive airway pressure : CPAP) の有効性が報告された¹⁾。nasal CPAP は一定の圧を気道にかけることによって気道閉塞を防ぐ方法であるが、吸気時により強い圧を、呼気時により弱い圧を加えることによって換気を補助する目的で開発されたのが非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) である²⁾。高 CO₂ 血症を伴う呼吸不全 (Ⅱ型呼吸不全) が対象になり、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) などの神経筋疾患の補助換気法として広く応用されている^{3,4)}。NIV には、非侵襲的で気管内挿管が不要であり、意識レベルを下げなくとも使用可能である、などの優れた点がある一方、侵襲的陽圧換気法に比して効果が不確実で、気道分泌が多い人には向かない、などの欠点がある。本項では、CPAP、NPPV などの非侵襲的な人工換気療法の総称として NIV を用いる。

解説・エビデンス

NIV の有効性を他の治療あるいはプラセボと比較した前向き試験はない。2 件の後向きコホート研究と十数件の症例報告またはケースシリーズがある。

Seneviratne ら⁵⁾ は 52 例における 60 回の MG クリーゼを NIV で人工換気を開始した 24 回と ET-MV の 36 回に群分けし、NIV と ET-MV の治療効果を比較した。両群には年齢、性別などの人口統計的な属性に差はなく、人工換気導入時の呼吸不全状態に有意差はなかった。NIV 群の 14 回で ET-MV を回避できたが、NIV 開始時の PaCO₂ が 45mmHg 以上であった 10 回では NIV から ET-MV への移行を要した。NIV で人工換気が開始された症例は有意に人工換気期間が短かった。この結果から高 CO₂ 血症が悪化する前に NIV を導入することは挿管、人工呼吸管

理の長期化，肺合併症を回避し，ICU および入院期間を短縮すると結論している．Rabinstein ら⁶⁾ は MG クリーゼのために ET-MV を施行した 26 回のうち，抜管後に再挿管予防または呼吸器補助が必要な 4 回に NIV を施行した．そのうち 3 例は再挿管を免れた．この結果から，NIV は抜管を順調に遂行するために有効かもしれないと結論している．

どのような患者に NIV を開始するか，そしてどのような患者には早急に気管内挿管を行うか明確な基準はない．Rabinstein と Wijdicks⁷⁾ は MG 9 例における 11 回の急性呼吸不全の初期治療に NIV を導入し，7 回で気管内挿管を回避できたと報告した． PaCO_2 50 mmHg 以上では NIV の継続は困難で挿管を必要とした．したがって，高 CO_2 血症を有しない MG クリーゼにおいて NIV は挿管を予防するかもしれないと結論している．前出の Seneviratne らの報告を引用して，NIV 導入時の PaCO_2 が NIV の導入あるいは維持が可能かどうかの判断の基準になるであろうという意見もあるが⁸⁾，NIV 導入のバイオマーカーを明確にできる段階ではない．

文献

- 1) Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; **1**: 862–865.
- 2) Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest*. 1999; **116**: 521–534.
- 3) Bach JR, Martinez D. Duchenne muscular dystrophy: continuous noninvasive ventilatory support prolongs survival. *Respir Care*. 2011; **56**: 744–750.
- 4) 日本神経学会治療．ALS 治療ガイドライン 2002.
- 5) Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, et al. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol*. 2008; **65**: 54–58.
- 6) Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005; **3**: 213–215.
- 7) Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology*. 2002; **59**: 1647–1649.
- 8) Argov Z. Management of myasthenic conditions: nonimmune issues. *Curr Opin Neurol*. 2009; **22**: 493–497.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 7 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("positive airway pressure" OR BiPAP[MeSH]) Limits : Human, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012
検索結果 12 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 7 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (非侵襲的陽圧呼吸/TH OR BiPAP/AL)
検索結果 12 件