

IV. 小児期発症 MG

小児期発症 MG の特徴は何か

回答

- 小児期発症 MG とは一般的に 15 歳以下発症 MG とされる。
- 小児期発症 MG は基本的には成人発症の MG と同じであるが、発達過程に発症する自己免疫疾患として臨床的、治療上の特徴がある。
- わが国の MG の発症は幼児期に大きなピークがある。
- この幼児期発症の MG は特異な HLA に関連している。
- 小児期発症 MG の臨床型は眼筋型、潜在性全身型、全身型に分類される。
- 小児期発症 MG の臨床症状は発症年齢により特徴がある。
- 幼児期発症例では眼筋症状のみの例が多い。しかし、このなかに潜在性全身型が含まれている。
- アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体は陰性 (seronegative) が多い。
- 適切な治療 (主としてステロイド薬) にて完全寛解に至る例が多い。

解説・エビデンス

1) 疫学・発症年齢

わが国の MG 発症年齢は小児期、特に 5 歳未満にピークがあり、これは 1973 年、1987 年、2006 年の全国疫学調査において変わっていない¹⁻⁴⁾。

1973 年の調査では小児期発症に最大のピークがあり、全患者 1,430 例のうち 5 歳未満発症は 14.7%、5 歳以上～10 歳未満発症は 6.8%であった⁵⁻⁷⁾。1987 年の調査では患者総数は 6,000 例、うち 5 歳未満は 10.1%であった。2006 年の調査では患者総数は 15,100 例、うち 5 歳未満は 7.0%であった。すなわち、2006 年の厚生労働省の研究班にて行われた全国疫学調査にて成人の MG は高齢者にシフトしているのに比し、小児期発症の MG の大きなピークは過去 30 年間変わっていない。

国際的には小児期発症 MG は中国にも高頻度にみられ、東アジアの特徴といえる^{8,9)}。

2) 家族発症

小児期発症 MG は家族発症が高いとされており、2006 年の全国調査では 5 歳未満発症例の 2.38%と他の年齢発症例に比し高かったが、統計学的に有意ではなかった⁴⁾。

3) HLA との関連

わが国の小児期発症 MG は特異な HLA に規定されていることが知られている。すなわち DR9,13/DQ6,9 である¹⁰⁾。中国の小児期発症 MG でも HLA (Bw46, DR9) との相関が報告されている¹¹⁾。

4) 臨床型

臨床型は小児期発症 MG では眼筋型が多いことが知られている^{5-7,12,13)}。2006年の調査では MGFA I は5歳未満発症例の80.6%，5歳以上10歳未満発症例61.5%であった⁴⁾。

①わが国における小児期発症 MG の臨床型

小児期発症 MG においても MGFA 分類が使用されるが、わが国では臨床および電気生理学的解析より純粋眼筋型、潜在性全身型、全身型(球型を含む)に分類され、治療法の決定、予後の判定に有用であることが提唱されている^{5-7,14,15)}。

②潜在性全身型について¹⁵⁾

潜在性全身型とは臨床的には眼筋症状のみであるが、四肢筋の誘発筋電図にて減衰現象を呈する場合である。瀬川は小児期発症 MG に眼筋型が多いことの本態を検索することを目的に電気生理学的解析を行った結果、眼筋型のなかに電気生理学的に四肢筋罹患を認める潜在性全身型が含まれることを認めた¹⁵⁾。同様の潜在性全身型はすでに occult myasthenia gravis として報告されている^{16,17)}。

病型の比率としては小児期発症 MG の眼筋症状のみのなかから潜在性全身型を区別し残りを純粋眼筋型と定義するとその比率は成人の眼筋型とほぼ同じといえる。小児期発症 MG のうち、潜在性全身型は約50%と最も多い^{5-7,18)}。

潜在性全身型の診断は、個人差があるが、発症からほぼ1年以内に3~4ヵ月毎に施行した誘発筋電図にて減衰現象をみることが多い。

電気生理学的検査は、小児の場合、通常、固定しやすい尺骨神経を刺激し、連続刺激および M 波回復曲線にて評価する。

5) 症状

①性差は全体では女70%，3歳未満発症例で著明である。

②発症は誘因のない場合、または感染症に引き続いて起こることもある。

③小児期発症 MG の初発症状は多くの場合眼症状である。成人発症 MG に比し眼筋症状のみの例が多く、一般的には軽症例が多い。多くの場合、一側優位の眼瞼下垂で発症することが多いが、間もなく眼位異常、眼球運動障害を呈してくる。経過中眼症状のサイドは変動する。顔面筋障害を認めることもあり、特に閉眼筋の筋力減弱を認める。慢性の眼瞼下垂例では下垂の優位側の眉毛が挙上し、前額部の皺が目立つ。球症状は発声障害、飲み込み困難などである。全身症状は特に幼児では判定が困難なことが少なくない。たとえば「親に抱っこをせがむ」などが全身症状を示唆するものである。眼症状から全身症状発現までの期間は2年未満が多い。

④麻疹に罹患すると MG 症状の一過性または恒久的な改善を示すことが知られている¹⁴⁾。同様の傾向は水痘、風疹罹患時にもみられるが、麻疹のときほどではない。

6) 検査所見

小児期発症 MG では AChR 抗体が陰性である症例(いわゆる seronegative 例)が多い^{6,7,19)}。

7) 診断

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

①塩酸エドロホニウム試験

診断には幼児，小児では塩酸エドロホニウム 2mg を生理食塩水 1.0~1.5mL に混じり希釈し，ゆっくり静脈注射をして症状の改善の有無を確認する．途中で反応が認められた場合は全量注入の必要はない．乳(幼)児では塩酸エドロホニウムの量は 0.01 mg/kg を目安とし，同様に生理食塩水にて希釈する．

②誘発筋電図

電気生理学的に低頻度連続刺激時の減衰現象は，神経筋接合部の易疲労性が示唆され MG の診断に役立つ．潜在性全身型の鑑別には電気生理学的検査(連続刺激または M 波回復曲線)が必要である¹⁵⁾．シングルファイバー EMG は小児では行われることはまれである．

③アセチルコリン (AChR) 受容体抗体

血中アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体の証明は有用である．AChR 抗体は小児期発症 MG では陰性例が多く，陽性例も成人例に比し低値である．2006 年の全国調査では，成人例が 70~90% が陽性に比し 5 歳未満での陽性例は 50.3%，5 歳以上 10 歳未満発症例では 48.1%であった⁴⁾．臨床型別には，眼筋型，潜在性全身型，全身型と後者にて陽性を示す例が多く，また年長になるに従い陽性を示す例が増える^{6,7)}．小児期発症 MG は AChR 抗体陰性例が多いが，再発寛解を繰り返す症例のなかに 10 歳代半ばから 20 歳前後になり AChR 抗体が急に高くなってくる場合がある⁶⁾．

④筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体

小児では陰性例が多い．

8) 鑑別診断

小児期発症 MG の鑑別診断として特に注意すべきは先天性筋無力症である．これは神経筋接合部の節前，節後部の伝達に関する遺伝子異常によるもので，特に近年病因遺伝子が解明されてきている．その臨床像はそれぞれ特徴があるが，多くの場合は乳児期から小児期に発症し，眼筋，全身筋の易疲労性を主症状とし，抗コリンエステラーゼ薬が有効なことが多い．誘発筋電図所見が特徴的であることが多い．病因遺伝子異常の同定で確定診断が可能である²⁰⁾．

他にも変動性，非変動性による眼瞼下垂，眼位異常などを呈する疾患(眼球運動を司る脳神経：動眼，滑車，外転神経障害)，ミトコンドリア脳筋症，眼筋麻痺性片頭痛(ophthalmoplegic migraine)，先天性眼瞼下垂および上転障害，などの鑑別が必要な場合がある．

9) 経過・予後

小児期発症 MG の経過，予後は発症年齢，臨床型，治療の内容により異なる^{5~7,14,21~23)}．早期の診断と適切な投薬加療により多くの小児期発症の MG は寛解に至る．治療の開始が遅れた場合，または適切な治療が成されなかった場合，症状が持続する．治療に抵抗する例，ステロイド依存性また他の自己免疫疾患を合併し重症の経過をとる例もある．

加療中症状の増悪，再燃を示すことも少なくない．いったん完全寛解に至ったケースが何年も経たのちに再発することもありうる．したがって，長期にわたり経過を観察することが大切である^{5~7,14,21,22)}．

文献

- 1) 平山宗宏，杉下知子．重症筋無力症の疫学的研究．厚生省重症筋無力症研究班 昭和 48 年度研究報告書，1973: p50.

- 2) Uono MI. Clinical statistics of myasthenia gravis in Japan. *Int J Neurol*. 1980; **14**: 87-99.
- 3) Takamori M, Igata A. Epidemiological study of myasthenia gravis (in Japanese). Annual Report of Neuroimmunological Disease Research Committee, 1988: p227-245.
- 4) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci*. 2011; **305**: 97-102.
- 5) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療—. *最新医学*. 1991; **46**: 2051-2056.
- 6) 野村芳子. 小児重症筋無力症. *Clin Neurosci*. 2008; **26**: 986-989.
- 7) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. *Neuro-Ophthalmology* 2007; **31**: 201-205.
- 8) Wong V, Hawkins BR, Yu YL. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 2. Paediatric disease. *Acta Neurol Scand*. 1992; **86**: 68-72.
- 9) Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; **78**: 386-390.
- 10) Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, et al. HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest*. 1990; **86**: 392-399.
- 11) Hawkins BR, Chan-Lui WY, Choi EK, et al. Strong association of HLA BW46 with juvenile onset myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; **47**: 555-557.
- 12) Maria F. Finnis and Sandeep Jayawant, Juvenile Myasthenia Gravis: A Paediatric Perspective. *Autoimmune Diseases*, Volume 2011 (2011).
- 13) Andrews PI. A Treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: *Myasthenia Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction*, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998; p789-802.
- 14) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察—. *治療*. 1986; **68**: 1359-1366.
- 15) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型—. *内科*. 1973; **31**: 1222-1226.
- 16) Herman E, Królikowska W. *Pol Med J*. 1964; **3**: 681.
- 17) Desmedt JE. Occult myasthenia. Presented on IInd International Congress on Muscle disease, Perth Australia, 1971.
- 18) Shinomiya N, Nomura Y, Segawa M. A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan. *Clin Immunol*. 2004; **110**: 154-158.
- 19) Hayashi M, Kida K, et al. Anti-acetylcholine receptor antibody in juvenile and adult myasthenia gravis. *Acta Paediatrica Japonica*. 1986; **28**: 781-787.
- 20) Engel AG, Shen Xin-Ming, Selcen D, Sine S. New horizons for congenital myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2012; **1275**: 54-62
- 21) Segawa M, Nomura Y, Soda M, et al. Long-term prognosis of myasthenia gravis of childhood: its relation to age at onset and HLA typing. In: *Japan Intractable Diseases Research Foundation Publication No.26. Neuroimmunological Diseases. Recent Advances in Pathogenesis and Treatment*. Igata A (ed), University of Tokyo Press, Tokyo, 1988: p373-376.
- 22) 野村芳子. 小児期重症筋無力症. *小児内科*. 1991; **23**: 1243-1247.
- 23) Hayashi M, Kida K, Sonoda S, et al. Factors influencing the clinical type and course of myasthenia gravis. *Brain Dev*. 1992; **14**: 88-93.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

"HLA Antigens"[MeSH], "myasthenia gravis/classification"[MeSH] OR "myasthenia gravis/epidemiology"[MeSH] OR "myasthenia gravis/etiology"[MeSH] Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years
 検索結果 61 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く AND CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) AND (((分類/TH OR 分類/AL) OR (重症度指標/TH OR 重症度指標/AL) OR SH=疫学) AND (PT=会議録除く))
 検索結果 7 件

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした。
 上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

Clinical Question 14-1 14. 小児期発症 MG の治療総論

小児期発症眼筋型 MG はどのように治療するか

推奨

- ①眼筋型 MG では通常抗コリンエステラーゼ薬にて治療を開始する(グレードC1).
- ②抗コリンエステラーゼ薬にて症状が改善しないときは, 可及的速やかにステロイド薬を追加する(グレードC1).

背景・目的

小児期発症 MG は臨床的には眼症状のみを呈する 경우가多い¹⁻⁹⁾。眼症状のみで発症し, 経過中も眼症状のみで経過するが, 潜在性全身型が存在するのでその鑑別が必要である¹⁻⁶⁾。

潜在性全身型は眼症状のみであるが, 電気生理学的に四肢筋にて減衰現象を呈するものである。潜在性全身型の治療に関しては一部全身型に準ずるところがある¹⁰⁾。

解説・エビデンス

通常, ピリドスチグミン臭化物少量から始める。漸増し optimal dose (適量) までもってくる。その量にて症状が消失している状態を維持する¹⁻⁶⁾。

これで改善しない場合, または効果不十分の場合はステロイド薬を開始する。プレドニンを隔日投与とする。漸増法にて最高 2mg/kg/隔日が目安であるが, 多くの場合 1~1.5mg/kg/隔日でよい¹⁻⁶⁾。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

抗コリンエステラーゼ薬は対症療法であり眼筋型 MG は抗コリンエステラーゼ薬にて完全寛解に至る症例もあるが, 潜在性全身型に対してはステロイド薬を要する。

潜在性全身型の診断には誘発筋電図検査が必要である。

抗コリンエステラーゼ薬の副作用に注意が必要で, 漫然と大量の抗コリンエステラーゼ薬の使用は避ける必要がある。

文献

- 1) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症の治療. 薬物療法. 1974; 7: 1667-1671.
- 2) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療—. 最新医学. 1991; 46: 2051-2056.
- 3) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察—. 治療. 1986; 68: 1359-1366.
- 4) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. Neuro-Ophthalmology 2007; 31: 201-205.
- 5) 野村芳子. 小児重症筋無力症. Clin Neurosci. 2008; 26: 986-989.

- 6) 野村芳子. 小児重症筋無力症 Childhood Myasthenia gravis. 今日の小児治療指針, 第15版, 大関武彦ほか(総編集), 医学書院, 東京, 2012: p650-651.
- 7) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: Myasthenia Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998: p789-802.
- 8) Maria F. Finnis and Sandeep Jayawant, Juvenile Myasthenia Gravis: A Paediatric Perspective, Autoimmune Diseases, Volume 2011 (2011).
- 9) Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. Dev Med Child Neurol. 2007; 49: 629-635.
- 10) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型—. 内科. 1973; 31: 1222-1226.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

"ocular myasthenia gravis" AND therapy[SH] Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years

検索結果 30 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 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 (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1~23 ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12))

検索結果 12 件

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした.

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした.

Clinical Question 14-2 14. 小児期発症 MG の治療総論

小児期発症潜在性全身型 MG はどのように治療するか

推奨

- ① 潜在性全身型 MG の治療には抗コリンエステラーゼ薬を使う場合もある (グレード C1).
- ② 抗コリンエステラーゼ薬が無効の場合は速やかにステロイド薬を使う (グレード C1).

背景・目的

潜在性全身型はわが国にて定義され臨床的に有用とされてきており、その治療法は基本的に全身型と同等の考え方が必要であるとされる。早期の適切なステロイド薬にて完全寛解になりうる症例が多い¹⁻⁵⁾。

臨床的には眼症状のみであることから誘発筋電図を行わない場合、その鑑別ができない。したがって、純粹眼筋型と同様に抗コリンエステラーゼ薬のみで治療した場合、当初症状が軽減しても寛解まで持ってくるのが難しく、再燃が多い¹⁻⁵⁾。

解説・エビデンス

潜在性全身型も抗コリンエステラーゼ薬にて開始するが、多くの場合眼筋型に比し反応がよくないので、ステロイド薬に切り替える。投与の仕方は眼筋型と同じで、隔日投与、漸増法にて、比較的速やかに、反応をみつつ2ヵ月くらいのうちに漸増し、適量にもってくる。最高2mg/kg/隔日であるが、通常1~1.5mg/kgで症状が消失する。その optimal dose を2~3ヵ月維持し、その後慎重に漸減する。臨床的に症状が消失した状態を確認し、2.5~5mg ずつ2~3ヵ月ごとに漸減する。15~20mg/日に達した時点で数ヵ月間維持し、以後も上記のように漸減する¹⁻⁵⁾。

ステロイドにて寛解に達しないときは他の免疫抑制薬に切り替える。タクロリムス0.05mg/kgを投与し、血中濃度を参考とし、投与量を調節する。最高量は成人例と同じ3mg/日である。

潜在性全身型では通常ここまでの治療にて症状が消失することが多いが、ステロイド薬の使い方により、またアセチルコリン受容体抗体値が異常に高値である場合、寛解に至らないことがある。

思春期以後は胸腺摘除術を考慮してもよいが、オプションである。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

潜在性全身型は臨床的には眼症状のみであるから電気生理学的検査にて正しい診断が必須である。

抗コリンエステラーゼ薬にて治療を開始しても反応がよくない場合は速やかにステロイド薬

への変更が必要である。

ステロイド薬の開始にあたり，初期増悪に注意が必要である。初期増悪は隔日で投与開始し，2 回目の翌日（すなわち開始後 4 日目）に起こることが多い。

ステロイド薬の副作用に注意が必要で，大量の長期投与は避けなくてはならない。しかし，漸減が速すぎた場合は再燃も少なくなく，個々の患者により適切な投与法の検討が必須である。

文献

- 1) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型—. 内科. 1973; **31**: 1222–1226.
- 2) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察—. 治療. 1986; **68**: 1359–1366.
- 3) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. *Neuro-Ophthalmology* 2007; **31**: 201–205.
- 4) 野村芳子. 小児重症筋無力症. *Clinical Neuroscience* 2008; **26**: 986–989.
- 5) 野村芳子. 小児重症筋無力症. *Childhood Myasthenia gravis*. 今日の小児治療指針, 第 15 版, 大関武彦ほか(総編集), 医学書院, 東京, 2012: p650–651.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

("myasthenia gravis"[Majr]) AND ("potential" OR "potentials") Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 127 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

((重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1~23 ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) AND (潜在的/AL OR 潜在性/AL OR 潜在/AL)) AND (潜在性全身型/AL)

検索結果 11 件

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした

Clinical Question 14-3 14. 小児期発症 MG の治療総論

小児期発症全身型 MG はどのように治療するか

推奨

- ① 全身型の場合、当初の治療は入院にて行い、ステロイド薬から開始する(グレード C1).
- ② ステロイド薬の効果がなときは、他の免疫抑制薬の追加または切り替えを考える(グレード C1).
- ③ これらに抵抗する場合で、思春期の患者では胸腺摘除術もひとつのオプションである(グレード C1).

背景・目的

小児期発症 MG は成人に比し全身型 MG の頻度は比較的少ない¹⁻⁸⁾。しかし、小児の場合は訴えがないことが多いため軽度の全身症状が見逃されることが少なくないので病歴の取り方、神経症状の取り方に注意を要する(図 1)。

まれであるが全身症状が慢性に遷延する場合があります、MG の診断まで時間を取る場合があります適切な治療が遅れることがあるので診断には MG の可能性をまず頭に浮かべる必要がある⁹⁾。

解説・エビデンス

ステロイド薬の投与は少量から開始し、症状の変化をみつつ、比較的速やか(できるだけ1~2ヵ月以内)に漸増し、適量まで持ってくる。最高量は3mg/kg/隔日とされるが、多くはそこまで要しないことが多い。最高量の維持は2~3週間とし、その後1週間毎くらいに漸減し、1ヵ月くらいにて1~2mg/kg/隔日までもってくる。以後は潜在性全身型の場合と同様に維持、漸減する。

近年ステロイドパルスを使用を行う施設もあるが、パルス療法に関しては個別の症例の経験のみであり、一定の見解はない。

ステロイド薬の効果がな場合、免疫抑制薬(タクロリムスまたは他の免疫抑制薬)の適応となる^{9,10)}。

思春期以降の患者では胸腺摘除術を考慮することもオプションである^{5-8,11,12)}。

思春期以後の発症で、アセチルコリン抗体が高値である場合、および胸腺の拡大が画像上疑われる場合はステロイド薬に抵抗することが多く、比較的早期に胸腺摘除術の適応となる^{5-8,11-13)}。

この年齢での胸腺摘除術は免疫系に影響がある可能性があるが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]

ステロイド薬の開始にあたり、初期増悪に注意が必要である。初期増悪は隔日で投与開始し、

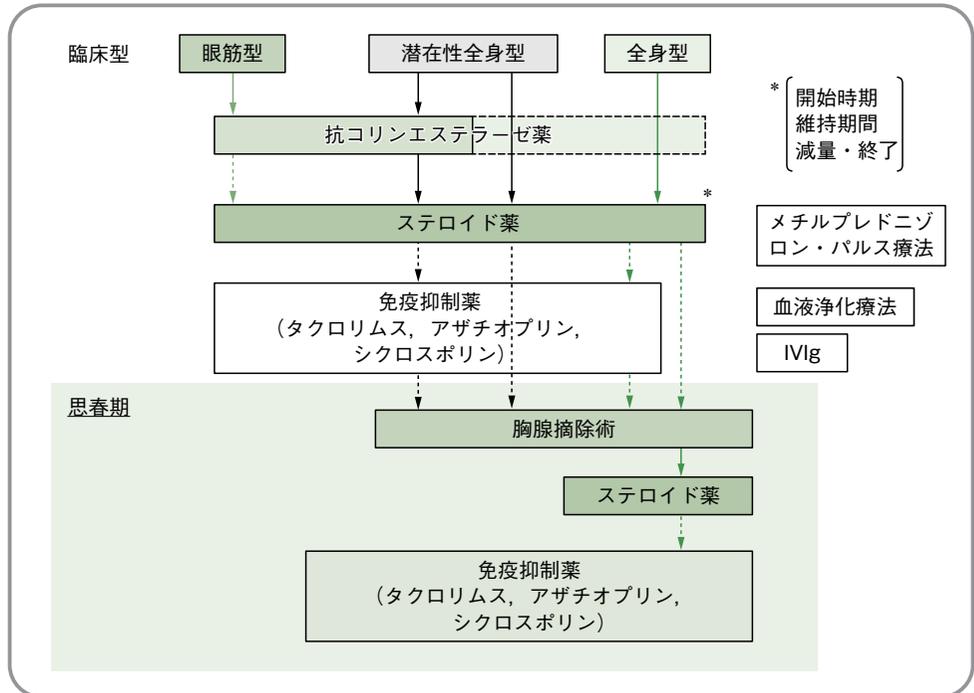


図1 小児期発症 MG の治療指針

小児期発症 MG の治療の原則，治療の種類は基本的には成人例と同じである。
臨床型および発症年齢が重要である。
また，視機能維持，両眼視機能の維持に關しての注意が必要である。

2 回目の翌日 (すなわち開始後 4 日目) に起こることが多い。

ステロイド薬の副作用に注意が必要で，大量の長期投与は避けなくてはならない。しかし，漸減が速すぎた場合，再燃も少なくなく，個々の患者により適切な投与法の検討が必須である。

胸腺摘除術の適応の決定は思春期以降の患者にてオプションであるが，免疫系に影響がある可能性があり慎重に考慮する。

文献

- 1) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型—. 内科. 1973; 31: 1222-1226.
- 2) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察—. 治療. 1986; 68: 1359-1366.
- 3) 野村芳子. 小児重症筋無力症 Childhood Myasthenia gravis. 今日の小児治療指針, 第 15 版, 大関武彦ほか (総編集), 医学書院, 東京, 2012: p650-651.
- 4) 野村芳子. 小児の重症筋無力症 myasthenia gravis (MG) in children. 今日の治療指針 私はこう治療している, 山口 徹ほか (総編集), 医学書院, 東京, 2012: p1195-1196.
- 5) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. Neuro-Ophthalmology 2007; 31: 201-205.
- 6) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: Myasthenia Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998: p789-802.
- 7) Maria F. Finnis and Sandeep Jayawant, Juvenile Myasthenia Gravis: A Paediatric Perspective, Autoimmune Diseases, Volume 2011 (2011).

- 8) Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol.* 2007; **49**: 629–635.
- 9) Ishigaki K, Shishikura K, Murakami T, et al. Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis. *Brain Dev.* 2009; **31**: 634–637.
- 10) Kakisaka Y, Haginoya K, Yokoyama H, et al. Successful treatment of a 2-year-old girl with intractable myasthenia gravis using tacrolimus. *Brain Dev.* 2006; **28**: 534–536.
- 11) Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; **841**: 731–741.
- 12) Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol.* 2010; **23**: 536–540.
- 13) Hayashi M, Manabe K, et al. Long-term change of anti-acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Paediatrica Japonica.* 1995; **37**: 362–366.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

("myasthenia gravis/therapy"[Majr]) AND "generalized" Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 70 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

((重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1~23 ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12))) AND (全身型/AL)

検索結果 8 件

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

小児期発症 MG の視機能維持はどうするか

推奨

①MGの発症が3歳以下で、一側の眼瞼下垂のため、眼裂が5mm以下となっている場合、または瞳孔径の1/2以上を遮閉している場合、視機能維持のため視機能訓練は必須である(グレードC1)。

背景・目的

小児のMGは眼症状が多く、視力に関して十分な注意が必要である。視力の発達過程において視覚入力が不十分であると、そのために弱視または両眼視機能の障害をきたしやすい^{1~4)}。

すなわち、小児期発症MGで、特に3歳前に眼瞼下垂が瞳孔の1/2以上を覆う場合、および外斜視の目には廃用性弱視が出現することが少なくない。また、両眼視機能が障害される。したがって、弱視発症、両眼視機能の予防ならびに治療は小児期発症MG例をみていくうえで重要な問題となる^{1~4)}。

定期的眼科併診を勧めることが望ましい。

解説・エビデンス

対処の仕方は、非罹患側の目を遮閉し、罹患側の視機能訓練を行う。また、眼科にて両眼視機能維持の指導、訓練を行ってもらう必要がある。

小沢ら¹⁾は14例の小児眼筋型症例に1日あるいは半日の健眼遮蔽を施行し、12例に急速な視力の回復をみている。回復の悪い2例はいずれも年長になってから治療を開始したもので、有効例の治療開始年齢は2歳8ヵ月より6歳2ヵ月、平均4歳2ヵ月であった。したがって、疾患の治療初期より視力の測定を定期的に行い弱視の発症を予防することが大切である。

一方、斜視が長期間続くことにより両眼視機能が失われることがある。ヒトの両眼視機能が完成するのは6歳頃までであるので、それ以前に発症した症例では機能が失われないうちに斜視の手術を行うことが必要である。ただし、MGの病態がまだ変動しているとき、また、手術侵襲により眼瞼下垂が増悪することが経験されるので、適応の決定には注意を要する。

あらゆる治療に抵抗する高度な眼瞼下垂は視力の保護上、また外見的にも問題となり、この場合、眼瞼挙上術の適応となる。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

わが国のMGの発症は3歳前に多く眼症状が多いので、治療開始と同時に眼科的フォローを行うことが望ましい。

視機能訓練として正常の目を遮蔽することは患者にとっては苦痛であり、施行の仕方に工夫

を要する。たとえば、患児が好むテレビなどを見せながら短時間ずつ回数を重ねるのも一法である。

文献

- 1) 小沢哲磨, 佐藤好彦, ほか. 重症筋無力症による弱視患者の治療. 厚生省重症筋無力症研究班 昭和 50 年度研究報告書. 1976: p130
- 2) Ellenhorn N, Lucchese N, Greenwald M. Juvenile myasthenia gravis and amblyopia. *Am J Ophthalmol.* 1986; **101**: 214–217.
- 3) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療—. *最新医学.* 1991; **46**: 2051–2056.
- 4) Emoto Y, Emoto H, Fujie W, et al. Prolonged constant eye misalignment leads to failure to develop binocular vision in childhood ocular myasthenia gravis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009; **46**: 358–361.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

("myasthenia gravis"[Major]) AND "vision disorders" Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 17 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

((重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1~23 ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12))) AND (視覚障害/TH or (視力/TH or 視力/AL))

検索結果 2 件

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした。

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

小児期発症 MG において抗コリンエステラーゼ薬はどのように用いるか

推奨

- ①抗コリンエステラーゼ薬(抗 ChE 薬)は、小児期発症 MG において眼筋型の第一選択薬であるが、対症療法に過ぎず必要最低量を投与するようにする(グレード C1)。
- ②眼筋型は対症療法のみで寛解に至る例もあるが、潜在性全身型、全身型では同時に積極的な免疫抑制薬(ステロイド薬)を用いる必要がある(グレード C1)。

背景・目的

抗コリンエステラーゼ薬(抗 ChE 薬)は 1934 年に成人 MG への有効性を示した 1 例報告¹⁾以後、成人 MG と同様、小児期発症 MG においても有効とされているが、エビデンスの高い報告はない²⁻⁵⁾。眼筋型では、対症療法として抗 ChE 薬投与のみで寛解する例もあるが、潜在性全身型、全身型では初期からステロイド薬をはじめとした免疫抑制薬を積極的に用いる必要がある^{6,7)}。眼筋型においても、抗 ChE 薬が無効である場合には、漫然と投与せず免疫抑制薬を導入する³⁾。抗 ChE 薬はあくまでも対症療法であり、過剰投与によりコリン作動性クリーゼを起こすことがあるため、投与量は必要最低限にすべきである。

解説・エビデンス

古くからその有用性が臨床的に確認されているために、エビデンスレベルの高い研究はない。Cochrane review では、ネオスチグミン経鼻投与に関する小規模のクロスオーバー試験のみが検討されているに過ぎない⁸⁾。記述研究や日常臨床で、抗 ChE 薬の効果は明らかことから、成人 MG において第一選択薬とされているが、エビデンスには乏しい。同様に小児期発症 MG 例に限局した報告はないが、眼筋型においては第一選択薬である。眼筋型は、対症療法としての抗 ChE 薬投与のみで寛解に至る例もある一方で、潜在性全身型、全身型では抗 ChE 薬の効果不十分な例が多いことが知られており⁶⁾、ステロイド薬などの免疫抑制薬を積極的に導入する必要がある。

経口薬では、ピリドスチグミン臭化物(メスチノン[®])、ジスチグミン臭化物(ウブレチド[®])、アンベノニウム塩化物(マイテラーゼ[®])があるが、半減期が短いピリドスチグミン臭化物が小児には使用しやすい。初期量 0.5~1 mg/kg (最大 30~60 mg/回)を 4~6 時間ごとに投与し、数日ごとに臨床像をみて最低効果量を見極める⁴⁾。1 日最大投与可能量は、文献的には小児で 7 mg/kg/日、年長児、成人では 300 mg/日とされる⁴⁾が、実際には小児で 3~4 mg/kg/日、成人でも 180 mg/日程度にとどめ、できるだけ必要最低量で維持するよう心がける。

副作用は、嘔気、腹痛、下痢、発汗、流涎、縮瞳などのムスカリン作用、線維束攣縮、筋痙攣があり、過剰投与の場合には減量する。下痢症状が強いときにはロートエキスと併用する。

長期使用により，神経筋接合部の形態変化，筋萎縮，視神経萎縮を生じることがあり注意を要する。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

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

文献

- 1) Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet*. 1934; **1**: 1200–1201.
- 2) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010; **17**: 893–902.
- 3) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; **841**: 789–802.
- 4) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2009; **39**: 423–431.
- 5) Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2000; **2**: 161–169.
- 6) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型—. *内科*. 1973; **31**: 1222–1226.
- 7) 大澤真木子. 重症筋無力症. 小児神経学の進歩第 22 集, 診断と治療社, 東京, 1993: p127–140.
- 8) Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2): CD006986.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("cholinesterase inhibitors/therapeutic use"[MeSH]) AND ("myasthenia gravis"[Majr]) Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2012
検索結果 78 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) AND ("cholinesterases"/TH OR "cholinesterase"/AL) AND ("inhibitors"/AL)
検索結果 10 件

小児期発症 MG においてステロイド薬はどのように用いるか

推奨

- ① 潜在性全身型および全身型の小児期発症 MG において、ステロイド薬は第一選択薬である(グレードC1).
- ② ステロイド開始後数日で、MG 症状の増悪(初期増悪)が出現することがあり、注意が必要である(グレードC1).
- ③ 小児特有の副作用としての成長障害をきたさないよう、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめるよう工夫する(グレードC1)

背景・目的

小児と成人の治療方針の最大の違いは、治療選択肢のなかの胸腺摘除術の位置づけである。思春期前の小児においては、胸腺摘除術は控える方針であり、ステロイド薬をはじめとする免疫抑制療法の優先度が圧倒的に高い¹⁻³⁾。ステロイド薬は小児期発症 MG の治療の主流であるが、成人も含めてランダム化比較試験(RCT)はほとんどない⁴⁾。急性期の短期効果は認められているが⁴⁾、長期投与に関しては根拠を欠き、適切な投与量や総投与期間も一定の示唆はなく、副作用の観点から維持療法の主体としては推奨されていない。

解説・エビデンス

ステロイド薬投与方法には、大きく分けて、プレドニゾロン(PSL)内服とメチルプレドニゾロン(mPSL)のパルス療法がある。ステロイド薬は成人・小児型ともにMGの治療の主流であり^{4,5)}、その効果は臨床的に明らかであるが、経口薬の十分なRCTはない^{6,7)}。小児においても臨床的に有効性は明らかで^{8,9)}、特に潜在性全身型、全身型では第一選択薬である^{1-3,10,11)}。眼筋型においても、抗ChE薬でコントロールが不十分な場合には速やかにステロイド薬に切り替える¹¹⁾。

経口ステロイド療法で確立した投与方法はない。早期の寛解導入を期待できるという理由から、発症早期のステロイド薬大量投与が推奨される一方で^{5,12)}、後述の初期増悪に注意する必要がある。連日投与のほうが症状の変動は少ないが、副作用軽減には隔日投与がよいとされ、朝1回内服が基本である。初期増悪を考慮して、0.5mg/kg隔日から漸増していく方法が推奨される²⁾。小児期発症MGにおける一般的な投与方法として、眼筋型、潜在性全身型では、最大プレドニゾロン2mg/kg隔日まで漸増が目安であるが、多くの場合1~1.5mg/kg隔日でもよい。全身型では、状態をみながら、1~2ヵ月かけて最大3mg/kg隔日まで漸増するが、多くの場合は最大量まで必要としないで寛解を得られる。寛解を得られた量を2~3週間維持したのち、1週毎に漸減し1ヵ月程度で1~2mg/kg/隔日まで減量し維持する。連日投与で行う場合は、最大量1~2mg/kg/日とする。寛解導入後2~3ヵ月で減量を開始する。

初期増悪はステロイド療法の4割程度に認められ、治療開始後3~5日に出現し1週間程度(長くて20日間)持続する¹¹⁾。時にクリーゼに至ることもあることから、全身型では治療開始時は入院が望ましい。初期増悪時には低カリウム血症を伴うことがあり、評価が必要である。

維持療法としてのステロイド薬の有効性は、臨床的には確認されているものの、急性期使用と異なりエビデンスを欠く。副作用の観点からは、ステロイド薬に依存した治療は推奨されず、ステロイド薬減量を目的として他の免疫抑制薬を積極的に導入していく必要がある。減量に関しての経験的な共通認識は、早期に隔日投与にすること、急激な減量は再発を招き、数年単位の長期間内服が必要になる¹³⁾。通常、寛解導入後2~3ヵ月で減量を開始し、1~3ヵ月ごとに投与量の10%を超えない量(2.5~10%)を減量する。0.5mg/kg/日以下となつてからは比較的ゆっくり減量し数年かけて減量する。

ステロイドパルス療法は短期効果に限り、RCTでその有用性が確かめられており^{5,6,14,15)}、小児例でも有効であるという報告が多数ある^{16,17)}。メチルプレドニゾロン30mg/kgを3時間かけて1回/日点滴静注し、3日間連続投与、4日間休薬を1クールとし、通常2~3クール行う。パルス療法は比較的副作用が少ないが、若年齢での頻回のパルス療法はステロイド白内障の有意な危険因子である¹⁸⁾。軽度の副作用として、不機嫌、不眠、頭痛、点滴中の苦味、精神症状、一過性急性関節炎があげられる。

ステロイド薬の長期投与により、高率に高血圧、耐糖能異常、高脂血症、白内障、骨粗鬆症などの副作用が出現する¹⁹⁾が、小児では特に成長障害、水痘などの感染重症化、生ワクチン接種の遅滞など小児特有の問題を抱え、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめるよう工夫する。小児期は骨形成(骨ミネラル代謝)に最も重要な時期であるため注意が必要である。ステロイドによる易興奮性、精神症状などが時に学校生活などで問題となることがあり、可能な限り少量で投与する。ステロイド依存性が高い場合には、ステロイド薬減量を目的として他の免疫抑制薬を積極的に導入していく必要がある。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

ステロイド薬開始時の初期増悪により、時にクリーゼに至ることもあり、特に幼小児の場合には入院管理が望ましい。小児特有の副作用としての成長障害をきたさないよう、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめる。

文献

- 1) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; **841**: 789-802.
- 2) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2009; **39**: 423-431.
- 3) Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs.* 2000; **2**: 161-169.
- 4) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010; **17**: 893-902.
- 5) Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; **4**: 317-327.
- 6) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD002828. Review.
- 7) Howard FM Jr, Duane DD, Lambert EH, et al. Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann N Y Acad Sci.* 1976; **274**: 596-607.
- 8) Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, et al. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr.* 1990; **150**: 66-68.

- 9) Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr.* 1992; **151**: 215–217.
- 10) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型—. 内科. 1973; **31**: 1222–1226.
- 11) 大澤真木子. 重症筋無力症. 小児神経学の進歩第 22 集, 診断と治療社, 東京, 1993; p127–140.
- 12) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010; **43**: 428–435.
- 13) Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology.* 2003; **61**: 1652–1661.
- 14) Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand.* 1998; **97**: 370–373.
- 15) Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 1985; **42**: 1149–1153.
- 16) 平沢恭子, 大沢真木子, 新井ゆみ, ほか. 小児眼筋型重症筋無力症に対するメチルプレドニゾンパルス療法. *日本小児科学会雑誌.* 1989; **93**: 1101–1107.
- 17) 田中順子, 松崎香土, 荒井 洋, ほか. 小児重症筋無力症におけるパルス療法. *脳と発達.* 1994; **26**: 14–19.
- 18) Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, et al. Frequent methylprednisone pulse therapy is a risk factor for steroid cataracts in children. *Pediatr Int.* 2008; **50**: 541–545.
- 19) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR, et al. Long-Term corticosteroid treatment of Myasthenia Gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol.* 1984; **15**: 291–298.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

"steroids/therapeutic use OR Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use" AND ("myasthenia gravis"[Majr])

Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2013

検索結果 126 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

((((副腎皮質ホルモン/TH OR 副腎皮質ホルモン/AL) OR ((steroids/TH OR steroids/AL) OR ((glucocorticoids/TH OR ステロイド/AL) OR (steroids/TH OR ステロイド/AL) OR (副腎皮質ホルモン/TH OR ステロイド/AL)))) AND ((重症筋無力症/TH OR 重症筋無力症/AL)))) AND (PT=会議録除く AND CK=乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))

検索結果 54 件

Clinical Question 15-3 15. 小児期発症 MG の治療各論

小児期発症 MG において免疫抑制薬はどのように用いるか

推奨

- ① アザチオプリン、カルシニューリン阻害薬は、ステロイド抵抗性または依存性の小児期発症 MG において有効で、併用によりステロイド薬の減量が可能である (グレード C1)。

背景・目的

思春期前の小児では眼筋型、潜在性全身型が多く、成人と比較し自然寛解率が高い (小児 CQ 13-1 参照)。成人同様、ステロイド薬は有効であるが、副作用として成長障害など小児特有の問題を抱える¹⁻⁴⁾。このため、ステロイドの早期減量を目的として、成人同様、経口免疫抑制薬の時期を逸さない導入が必要となる。わが国では、タクロリムス、シクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬のみが成人発症の MG に対する免疫抑制薬として保険適用があるが、いずれも小児への安全性は確立していない。免疫抑制薬導入時は、副作用への対処可能な施設が行うことが望ましい。

解説・エビデンス

免疫抑制薬の小児単独を対象としたランダム化比較試験 (RCT) はない^{5,6)}。最も小児期発症 MG で頻用されているアザチオプリンも、少数の小児が含まれた成人主体の研究^{6,7)}と成人のみの RCT^{8,9)}の結果を根拠としているに過ぎない。また、アザチオプリンはわが国において、MG への保険適用は通っていない。通常、0.5mg/kg/日 (分2~4) で導入し、週ごとに0.5mg/kg/日ずつ増量し、通常2~3mg/kg/日^{2,8)}で維持する。効果発現は遅く、通常数ヶ月かかる。副作用は、導入後のインフルエンザ様症状、肝機能障害、骨髄抑制による汎血球減少、慢性投与による悪性腫瘍合併に注意すべきである¹⁰⁾。

タクロリムスも、成人では RCT で有効性が確認されており¹¹⁾、わが国でも成人発症の MG に保険適用がある。小児に関しては思春期後の小児を少数含んだコホート研究があり¹²⁾、有効性と安全性を示す症例報告が近年続いている^{13,14)}。内服量の一定の見解はないが、0.05mg/kg/日より開始し、0.2mg/kg/日前後 (分1) で維持し、12時間後の血中濃度が10ng/mLを超えないように管理する。副作用は腎機能障害、耐糖能異常、白質ジストロフィー様変化であるが、MG では低用量での使用であることから、ほとんど副作用は認めないとされる。グレープフルーツ、マクロライド系抗菌薬などとの併用で血中濃度が上昇することに注意する。

シクロスポリンは、RCT のメタアナリシスにより成人 MG における有効性は確認されており¹⁵⁾、わが国で成人発症の全身型 MG のなかでも、胸腺摘除後、ステロイドによる効果不十分な場合に保険適用がある。小児期発症 MG でも有用性が期待されるが、使用報告は少ない⁶⁾。成人と

同様、腎毒性、肝障害、高血圧、肥満などが想定される。

シクロホスファミドは、成人 MG において、RCT で筋力改善とステロイド減量に有効性を証明されている¹⁶⁾。小児でも有効性が報告され⁶⁾、小児 20 例の各種免疫抑制薬効果を比較した報告では最も有効であったと結論づけられた¹⁷⁾。一方で、骨髄抑制、出血性膀胱炎、悪性腫瘍、性腺機能障害の合併など深刻な副作用の観点から、使用に慣れた施設での投与が望ましい。

ミコフェノール酸モフェチルはプリン拮抗薬で選択的に T 細胞と B 細胞の増殖を抑制する。成人の RCT では有効性が証明されていないが、近年小児を含む AChR 抗体陽性 MG における後ろ向き比較研究、単独投与もしくはステロイド薬との併用で有効性が示された¹⁸⁾。保険適用はされていない。

リツキシマブは抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体であるが、小児の難治性 MG に対して有効であった 1 例の報告があるのみである¹⁹⁾。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

ステロイド依存性の小児期発症 MG 例では積極的に免疫抑制薬導入を勧めるが、いずれも保険適用外または小児での安全性は確立していないことを留意すべきである。

文献

- 1) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD002828.
- 2) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; **841**: 789–802.
- 3) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2009; **39**: 423–431.
- 4) Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs.* 2000; **2**: 161–169.
- 5) Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011: 404101. Epub 2011 Nov 1.
- 6) Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4): CD005224.
- 7) Mertens HG, Hertel G, Reuther P, et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci.* 1981; **377**: 691–699.
- 8) Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2008; **1**: 36–51.
- 9) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology.* 1998; **50**: 1778–1783.
- 10) Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, et al. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 1988; **38**: 258–261.
- 11) 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.
- 12) Furukawa Y, Yoshikawa H, Iwasa K, et al. Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2008; **195**: 108–115.
- 13) Kakisaka Y, Haginoya K, Yokoyama H, et al. Successful treatment of a 2-year-old girl with intractable myasthenia gravis using tacrolimus. *Brain Dev.* 2006; **28**: 534–536.
- 14) Ishigaki K, Shishikura K, Murakami T, et al. Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis. *Brain Dev.* 2009; **31**: 634–637.
- 15) Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1987; **316**: 719–724.
- 16) De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002; **26**: 31–36.
- 17) Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis.

Eur J Pediatr. 1992; **151**: 215–217.

- 18) Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. Muscle Nerve. 2010; **41**: 593–598.
- 19) Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, et al. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. J Pediatr. 2003; **143**: 674–677.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis"[Majr]) AND ("immunosuppressive agents/therapeutic use"[MeSH] OR "cyclosporine/therapeutic use"[MeSH] OR "tacrolimus/therapeutic use"[MeSH] OR "azathiopurine"[Supplementary Concept])
Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 61 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1～23 ヶ月),幼児(2～5),小児(6～12)) AND (免疫抑制剤/TH)

検索結果 15 件

小児期発症 MG において胸腺摘除術はどのように行うか

推奨

- ① 小児期発症 MG の思春期前発症例は寛解率が高く、胸腺摘除術は寛解率に影響を及ぼさない(グレード C2)。
- ② 眼筋型小児期発症 MG において、胸腺摘除術の有効性の検討は十分でない(グレード C2)。
- ③ 小児期発症 MG における胸腺摘除術の有効性のエビデンスは高くなく、難治例に限定的に検討されるべきである(グレード C1)。

背景・目的

成人 MG 例において、胸腺摘除術の有効性は経験的には認められていたが、報告はエビデンスレベルの低い後ろ向き観察または比較研究が主体であった。2000 年に非胸腺腫に対する胸腺摘除術の有効性を検討する大規模なメタアナリシスが発表され¹⁾、対象、適用時期・基準、評価基準の不統一などの理由から、「非胸腺腫 MG 患者における胸腺摘除術の有効性を示す根拠は明確でない。全身型の治療の一選択肢として推奨はできる。」という結論が出された。小児においては、特に思春期前は寛解率が高いこと^{2,3)}、早期の胸腺摘除により免疫異常をきたす可能性が示唆され^{2,4)}、胸腺摘除術は積極的に行われていない³⁾。一方で、思春期以後の小児においては有効性を示す報告が多く、胸腺摘除術の選択基準は成人と同様である^{3,5,6)}。

解説・エビデンス

胸腺腫関連性 MG では胸腺腫を含めた拡大拡大胸腺腫摘除は必須であるが、小児期発症 MG において胸腺腫合併は非常にまれである⁷⁾。小児期発症 MG 非胸腺腫例における胸腺摘除術の妥当性、有効性に関しては、古くから議論がなされている。数々の後ろ向き観察研究、後ろ向き比較研究で、小児における胸腺摘除術の有効性が示されており^{2,8-10)}、最近のレビューでも小児期発症 MG において胸腺摘除後の寛解率増加が示されている^{11,12)}が、エビデンスレベルの低い報告が主体で結論がついていないのが現状である。

小児期発症 MG、特に思春期前における胸腺摘除術の問題点は大きく 2 つあり、1 つ目は寛解率が高いこと^{2,3)}、2 つ目は早期の胸腺摘除による免疫機能異常などの合併症である^{2,4)}。Andrews らは 12~16 歳の寛解率 22% に対し、11 歳以前の寛解率は 45% と高く、思春期前の小児では胸腺摘除による寛解率の改善は明らかでないと結論した^{2,3)}。

早期の胸腺摘除の合併症として、免疫機能異常があげられる。心臓手術のため、生後 3 ヶ月未満という早期に胸腺摘除を行った乳児例での T 細胞数低下が問題視され⁴⁾、早期の胸腺摘除が免疫機能異常をきたす可能性が示唆された。しかし、この報告でも、T 細胞数は減少したもの

の、臨床的な免疫不全を生じたかどうかは不明であり、少なくとも1歳以上の胸腺摘除は免疫機能異常を生じないという報告もある¹³⁾。また、胸腺摘除により増加すると懸念された悪性腫瘍合併も、胸腺摘除の有無と関係ないと結論されている^{9,13)}。

一方、思春期以後の小児期発症 MG に関しては、発症後1年以内と早期の胸腺摘除が有効であった^{2,3)}。小児期発症 MG の胸腺摘除に関するメタアナリシスでも、早期に胸腺摘除を行った思春期の小児の寛解率が有意に高かったと結論している³⁾。思春期以後の青年期においても、成人と比較して有意に高い寛解率を得たという報告がある¹⁴⁾。以上より、思春期以後の小児期発症 MG 例では、思春期前と比較して胸腺摘除の効果が期待できる。胸腺摘除を受けた小児期発症 MG 例の胸腺病理は過形成が多く、思春期以後では高率であり、一方で胸腺腫は少なく、特に思春期前では非常にまれであった¹⁵⁾。

胸腺摘除術の有効性に影響する因子としては、アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性、非胸腺腫、発症からの期間が短いことが優位に働く。特に発症からの期間に関しては、できるだけ早期がよいとされ、遅くとも発症後2年以内に行うほうがよいという報告もある^{2,3,9,13,16)}。

眼筋型小児期発症 MG に関しては、胸腺摘除術の有効性の検討は十分でなく、個々の症例において限定的に検討されるべきである。少なくとも、胸腺摘除により眼筋型から全身型への移行を抑えられるわけではない¹⁷⁾。

術式に関しては、成人では内視鏡的手術の有効性が報告され、術式による寛解率の差はないという報告が相次いでいる¹⁸⁾。小児においても内視鏡手術が胸骨切開法に劣らないという極少数の報告がある^{19,20)}。しかし、胸腺摘除は周辺組織も含み、完全摘出が目的である点からは、体格の小さな小児において、内視鏡的手術が胸骨切開と同等の効果が得られるかは疑問であり、今後の十分な検討が必要である。

現在、胸腺摘除術の有効性に関しては、小児における高い寛解率を考慮した国際的なランダム化比較試験 (RCT) が進行中である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

思春期以後発症の小児期発症 MG における胸腺摘除術は有効性が期待できるが、あくまでもオプションのひとつに過ぎない。

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) Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, et al. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology*. 1994; **44**: 1208–1214.
- 3) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; **841**: 789–802.
- 4) Brearley S, Gentle TA, Baynham MI, et al. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol*. 1987; **70**: 322–327.
- 5) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2009; **39**: 423–431.
- 6) Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis*. 2011; 2011: 404101. Epub 2011 Nov 1.
- 7) Nikolic DM, Nikolic AV, Lavrnic DV, et al. Childhood-onset myasthenia gravis with thymoma. *Pediatr Neurol*. 2012; **46**: 329–331.
- 8) Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with

- long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol.* 1997; **244**: 515-520.
- 9) Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, et al. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol.* 1983; **13**: 504-510.
 - 10) Adams C, Theodorescu D, Murphy EG, et al. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 1990; **5**: 215-218.
 - 11) Hennessey IA, Long AM, Hughes I, et al. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int.* 2011; **27**: 591-594.
 - 12) Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *J Child Neurol.* 2009; **24**: 454-459.
 - 13) Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; **841**: 731-741.
 - 14) Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, et al. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; **505**: 595-606.
 - 15) Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol.* 2010; **23**: 536-540.
 - 16) Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg.* 1996; **62**: 853-859.
 - 17) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al; Study Group for Myasthenia Gravis in Japan. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci.* 2004; **224**: 43-47.
 - 18) Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg.* 2009; **87**: 385-390.
 - 19) Kolski H, Vajsar J, Kim PC. Thoracoscopic thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Pediatr Surg.* 2000; **35**: 768-770.
 - 20) Skelly CL, Jackson CC, Wu Y, et al. Thoracoscopic thymectomy in children with myasthenia gravis. *Am Surg.* 2003; **69**: 1087-1089.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis/surgery"[Major]) AND ("thymectomy"[Major]) Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 161 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) AND (胸腺摘出術/TH OR 胸腺摘出術/AL)

検索結果 22 件

Clinical Question 15-5 15. 小児期発症 MG の治療各論

小児期発症 MG において免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)・血液浄化療法はどのように行うか

推奨

- ①血液浄化療法・免疫グロブリン大量静注療法ともに、成人と同様、難治例や増悪した MG 症状には有効な手段となりうる (グレード C1)。
- ②免疫グロブリン大量静注療法は、血液浄化療法と比較して侵襲性が低く、またブラッドアクセス確保が難しい乳幼児に有用である (グレード C1)。

背景・目的

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

解説・エビデンス

最近の Cochrane review では、2008 年以前の 6 つの RCT のメタアナリシスの結果、IVIg は成人の中等症から重症の全身型 MG の急性増悪時に有効であり、血液浄化療法やステロイドパルス療法に劣らないと結論した⁵⁾ (CQ 10-1 参照)。小児期発症 MG 例のみを対象としたエビデンスレベルの高い研究はないが、複数の記述研究で有効性が示されている¹⁻⁴⁾。このため、小児期発症 MG 例においては、成人に準じて個々に判断を行う必要がある。安全性に関しては、血液浄化療法と IVIg を比較した場合、IVIg は循環動態への影響が少なく、感染症や血液凝固異常の発生頻度は低く、副作用はより少ない⁶⁻⁸⁾ が、効果発現は血液浄化療法よりやや遅い。IVIg の至適投与量に関しては、RCT で 1g/kg と 2g/kg で有意差がなく⁹⁾、まだ議論の余地があるが、小児期発症 MG 例にも 2g/kg の大量投与療法、すなわち 400mg/kg/日の 5 日間連続投与を行うのが標準的な方法である。副作用は、血液粘度亢進による心不全、深部静脈血栓症、腎不全にも留意すべきであるが、これらは糖尿病など基礎疾患を有することが多い成人での報告が多く、小児ではアナフィラキシーショック、頭痛、無菌性髄膜炎などの頻度が高い。IgA 欠損症には禁忌である。

Cochrane review では、4 つの RCT を検討し、血液浄化療法による長期的効果ならびに MG 症状の急性増悪時への短期効果の明らかな有効性を証明するのに十分ではないと結論した¹⁰⁾。

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

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

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

文献

- 1) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; **841**: 789-802.
- 2) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2009; **39**: 423-431.
- 3) Herrmann DN, Carney PR, Wald JJ. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. *Pediatr Neurol.* 1998; **18**: 63-66.
- 4) Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol.* 2000; **22**: 40-43.
- 5) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1): CD002277.
- 6) Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology.* 1999; **52**: 629-632.
- 7) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1997; **41**: 789-796.
- 8) Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2010; **68**: 797-805.
- 9) Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005; **62**: 1689-1693.
- 10) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD002275.
- 11) Snead OC 3rd, Benton JW, Dwyer D, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology.* 1980; **30**: 732-739.
- 12) Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, et al. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr.* 1990; **150**: 66-68.
- 13) Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord.* 1998; **8**: 561-567.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis/surgery"[Majr]) AND ("plasmapheresis" OR "gamma-globulins" OR "immunoglobuline"*)

Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 10 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12)) AND

("gamma-globulins"/TH or "gamma-globulins"/AL) OR (血液浄化法/TH OR 血液浄化法/AL)

検索結果 3 件