

重症筋無力症(Myasthenia gravis:MG) の治療ガイドライン

はじめに

< ガイドライン活用にあたって >

本ガイドラインは現在施行されている治療法のエビデンスを示したもので、すべての症例に均一に当てはまる画一的な治療法ではない。個々の患者に特有な臨床症状に配慮し、最もふさわしい治療法を選択するための指針である。

< 治療目的 >

症状を寛解に導き、再発を予防して生命予後、機能予後を改善すること。本症は小児、あるいは稼動年齢相に多い疾患であるので、これらの患者に通常の学校生活または社会活動を可能にすることにある。

< エビデンスの選択法 >

治療に関する文献は The Cochrane database、MEDLINE により検索を行ない、選出した。さらに査読制度の確立した邦文誌などからも選出した。各文献のエビデンスレベルは Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) の基準に従って決定した。

< 略語 >

頻用する用語は神経学用語集（改訂第2版）に従い表記した。

（例）重症筋無力症：MG

プレドニゾロン：PSL

アセチルコリン受容体：AChR

- . 病因・病態・診断・疫学など
 1. 病因
 2. 臨床的特徴
 3. 診断
 4. 臨床症状の評価法
 5. 疫学
- . 抗コリンエステラーゼ薬
 1. 薬剤の種類
 2. エドロホニウムテスト
 3. 有効性
 4. 副作用
 5. 保険適応
- . 胸腺摘除術
 1. 胸腺摘除術の歴史的背景
 2. 本邦での胸腺摘除術
 3. 胸腺摘除術の作用機序
 4. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有効性
 5. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有害性
- . ステロイド治療
 1. 歴史的背景
 2. 作用機序
 3. 有効性
 4. 有害性
- . ステロイド以外の免疫抑制薬
 1. tacrolims hydrate (FK506、プログラフ)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 有害性
 2. azathioprine (AZP：イムラン、アザニン)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 有害性
 3. ciclosporine (CYA：サンディミュン)
 - A. 作用機序

- B. 有効性
- C. 用法
- D. 副作用
- 4. cyclophosphamide (CPA : エンドキサン)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 副作用
- 5. mycophenolate mofetil (セルセプト)
 - A. 作用機序
 - B. 有効性
 - C. 用法
 - D. 有害性

. 血液浄化療法

- 1. 目的
- 2. 歴史的背景
- 3. 各治療法の評価
 - A. 単純血漿交換
 - B. 二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP)
 - C. 免疫吸着療法 (immuno absorption IA)

. 免疫グロブリン大量療法

- 1. 効果発現機序
- 2. 有効性
- 3. 血液浄化療法との比較
- 4. 副作用

. 成人眼筋型 MG の治療方針

. 成人全身型 MG の治療方針

. 小児 MG の治療方針

. 高齢者 MG の治療方針

. Sero-negative MG の治療方針

. クリーゼの治療方針

. 主要文献の内容

. 表

・ 病因・病態・診断・疫学など

1. 病因

本症はアセチルコリン(ACh)を伝達物質とする神経筋シナプスの筋肉側受容体(アセチルコリン受容体 AChR)に特異的に感作された、ヘルパーT細胞依存性に自己抗体(抗AChR抗体)が産生されて発症する。なお、胸腺は抗AChR抗体の産生には密接に関係しているため治療の標的臓器として重要である。即ち、抗体産生B細胞のソース、ヘルパーT細胞のソース、抗原提示細胞のソース、MHCクラス蛋白の発現、抗原蛋白(AChR)の発現、サイトカイン発現亢進、免疫細胞の positive・negative selection の場、として注目される[8]。

本邦において、抗AChR抗体が証明されないMG(seronegative MG)患者は約23.9%存在するが[1]、その病因については明らかではない。

2. 臨床的特徴

本症の臨床症状の特徴は運動の反復に伴い骨格筋の筋力が低下し(易疲労性)、休息により改善すること、夕方に症状が変動すること(日内変動)、日によって症状が変動すること(日差変動)である。初発症状としては眼瞼下垂や眼球運動障害による複視などの眼症状が多い。四肢の筋力低下は近位筋に目立ち、嚥下障害、構音障害、呼吸障害を来すことがある。

3. 診断

『免疫性神経疾患に関する調査研究班』により示されている診断基準を示す(表1)。特徴的な症状、理学所見、検査所見から診断は容易なことが多いが、抗AChR抗体が証明されないseronegative MGの診断は困難な場合がある。治療方針決定のためには正確な診断が必要であるので臨床症状・理学所見を繰り返したり、検査を繰り返すことが肝要である。

4. 臨床症状の評価法

種々の評価が試みられており Osserman 分類(表2)、Myasthenia Gravis Foundation of America(MGFA) score(表3、4)、ADLスコア(表5:免疫性神経疾患調査研究班 平成7年度研究報告)などがある。

5. 疫学

1987年の全国調査[1]では本症の有病率は、人口10万人当たり5.1人で男女比は1:1.85、と推計された。眼筋型が幼・若年層に、全身型が中年層に多く、70歳以上の高齢層も5%弱を占めると報告されている。1995年の全国調査[2]によると発症年齢は女性では10歳以下と30歳代に、男性では10歳以下と50歳代にピークがあり、胸腺腫合併例は女性20%に比し、男性は32%と多く、特に30歳代から50歳代の男性においては37-48%と高いことが報告された。また、MG症状のため勤務・学校生活などが充分遂行できない程度以上にADLが障害されているものは女性22.0%、男性13.4%に存在し、QOLが満足されていない症例はさらに多く、女性28.2%、男性18.7%であり、臨床症状の程度より患者自身が感じている障害度の

方が高いことが示されている。

Lawrence ら[3]は 1950 年から 1995 年までの MG の疫学に関する 33 文献をまとめ、この間の有病率、発生率がともに上昇しており、特に有病率が著明に上昇していることを指摘した。彼らは、診断技術および治療の進歩に伴って両者とも上昇し、特に治療の進歩により MG 患者の生命予後が改善したために有病率が上昇したものと分析、報告した。この解析には本邦の 4 文献が含まれており、Uono の報告(1973 年)による有病率は 10 万人あたり 5.0 [4]、Kuroiwa の報告 (1977 年) による有病率は 6.0、死亡率は 0.07 [5]、Araki らの報告 (1982 年) において有病率は 6.7 であった[6]。これらの値は同年代の欧米の報告と一致しており、MG に関して地域差や人種差がほとんど存在しないことをうかがわせるが、この年代以前の本邦のデータはなく、本邦における有病率の増加は不明である。

MG の自然経過は明らかではないが、自然経過に準じた経過として報告されている 1965 年以前の症例の検討によると、抗コリンエステラーゼ薬のみの治療では約 1/4 の症例が MG のため発症 3 年以内に死亡している[7]。この報告と比較すれば現在、本邦の MG 患者の生命予後は明らかに改善していると考えられる。

参考文献

- 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 pp. 227-245、 厚生省
- 2) 佐藤 猛. 重症筋無力症の QOL の多施設調査. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班. 平成 7 年報告書 ; 1995 pp. 19-21、 厚生省
- 3) Lawrence HP , James CT. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 1996; 47: 1233-1238
- 4) Uono M. Clinical statistics of myasthenia gravis in Japan. *Int J Neurol* 1980; 14: 87-99
- 5) Kuroiwa Y. Epidemiological aspects of myasthenia gravis in Japan. In: Satoyoshi E, ed. *Myasthenia gravis: pathogenesis and treatment*. Tokyo: University of Tokyo Press. 1981;9-17
- 6) Araki S, Uchino M, Kumamoto T. Prevalence studies of multiple sclerosis, myasthenia gravis, and myopathies in Kumamoto district, Japan. *Neuroepidemiology* 1987; 6: 120-129
- 7) Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1121-1127
- 8) Levinson AI, Wheatley LM. The thymus and the pathogenesis of myasthenia gravis. *Clin.Immunol. Immunopatho.* 1996; 78; 1-15

・抗コリンエステラーゼ薬

抗コリンエステラーゼ薬は 1932 年代から MG に使用され始めた 1、2)。作用機序は神経終末から放出されるアセチルコリンの分解を抑制し、シナプス間のアセチルコリン濃度を高めることによって筋収縮力を増強する。すべての型の MG に使用され、ほとんどの症例に有効であるが、過剰投与によりコリン作動性クリーゼを起こすことがある。本薬剤は根治療法ではなく、あくまでも対症療法である。

古くから使用され、その有効性は広く知られているせいか、MEDLINE でも Cochran Library で調べても evidence がない。従って、ここでは文献的に専門家の意見・経験を述べることになる。

1. 薬剤の種類

経口薬では pyridostigmine bromide (メスチノン)、distigmine bromide (ウブレチド)、ambenonium chloride (マイテラーゼ)、neostigmine bromide (ワゴスチグミン) がある。注射薬では neostigmine bromide と、診断用に使用される静注用の edrophonium chloride (アンチレックス) がある。作用時間が短い pyridostigmine bromide が最も使い易いが、長期罹患例・重症例では効き目が弱いことがある。

通常 pyridostigmine bromide 1錠(60mg)/日から始め、症状をみながら、あるいはテンシロンテストで確認しながら増量する。通常投与量は 3錠/日程度までである。作用時間の長い ambenonium chloride や distigmine bromide を使用することもあるが、コリン作動性クリーゼに十分注意する必要がある。この場合、硫酸アトロピン静注、あるいは気道確保が必要となることもある。

2. エドロホニウムテスト

使用される薬品の名前から、アンチレックステスト、テンシロンテストと呼ばれることもある。エドロホニウムテストの有用性は 1950-1951 年にかけて edrophonium chloride test (tensilon test) について検討がなされた。Osserman ら 3) はエドロホニウムテストを 25000 回おこない、その有用性を報告した。edrophonium chloride 投与は 90-95% に診断価値があった。抗コリンエステラーゼ薬投与量の決定にはエドロホニウムテストを用いるのが良く、軽症例より重症例で特に有用である。すでに内服している抗コリンエステラーゼ薬があれば、その効果がなくなる頃におこない、静注による改善が顕著であれば、更に経口抗コリンエステラーゼ薬を追加する。症状が不安定な場合には、あまり頻回にエドロホニウムテストをおこなうとコリン作動性の副作用を起こす。

エドロホニウムテストは、原則として 1 回エドロホニウム 1 アンプル(10mg)を使用する。はじめ 2mg を 15-30 秒位かけて緩徐に静注し、その時点で明らかな変化がなければ 45 秒後に反応を見たうえで残りを追加する。

3. 有効性

本法は、簡便であり、即効性もあるので対症療法としての有効性は明らかである。

4. 副作用

腹痛、下痢、嘔吐、流涎、流涙、発汗などのムスカリン作用を予防するため硫酸アトロピン(0.4- 1.5mg) と併用することがある。循環器系の副作用として、徐脈、AV ブロック、発作性洞頻脈、失神発作などがある。

動物実験では Hudson ら 4) は、ラットに neostigmine を投与し、シナプスの活動が過剰になるために後シナプス変性が生じると推測し、長期間の neostigmine 使用が原因である可能性を指摘した。Tiedtand ら 5) はラットの長趾伸筋に neostigmine 投与を行い、治療に必要な薬容量においても神経筋接合部に生理的、電顕的に有害な影響を与えることを報告した。これらの動物実験をヒトの場合と同一に考えることは出来ないが、ヒト MG でみられる変化の原因であろうと推測される。

Munsat¹⁴⁾ の総説では、抗コリンエステラーゼ薬は MG の筋力低下の改善に役立つが、大量長期投与ではその効果が低下する、筋力低下を伴う MG 症状の悪化は運動終末や運動終盤を含む神経筋接合部の障害による、この状態は電気生理学的、形態的、薬理的に抗コリンエステラーゼ薬中止により改善する、それゆえ抗コリンエステラーゼ薬使用にあたり、注意深く、最低量を、ときに drug holiday を交え使用するべきであると述べられている。

ステロイド薬との併用に関する、Patten ら 6) のラットの神経筋標本を使った報告では、同量の抗コリンエステラーゼ薬が投与された場合、ステロイド使用例では効果が劣ると述べられている。ステロイドは、ほ乳類の神経 - 筋標本では抗コリンエステラーゼ薬に対して悪い方向に働く。

5. 保険適応

経口薬、注射薬、テンシロンテスト、点眼薬ともに保険適応がある。

<まとめ>

抗コリンエステラ - ゼ薬は重症筋無力症自体を治療するものではなく、日々の症状に対する対症療法である。使用に対しては長期投与による副作用を考慮し、薬効が現れるまで漸増し、必要最小量を使用するよう努めるべきである。

参考文献：

1) [] Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1200-1201, 1934

2) [] Walker MB. Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. Proceed Royal Soci Med XXVIII,448:759-760, 1935

テンシロンテスト

3) Osserman KE, Genkins G, Critical reappraisal of the use of edrophonium (tensilon) chloride test in myasthenia gravis and significance of clinical classification. Ann NY Acad Sci 35:312-326,1966

- 4) Hudson CS, Rash JE, Tiedt TN et al. Neostigmine-induced alterations at the mammalian neuromuscular junction. II. Ultrastructure. *J Phrma Exper Therap* 205:341-356, 1978
- 5) Tiedtand TN, Alubuquerque EX, Hudson CS et al. Neostigmine-induced alterations at the mammalian neuromuscular junction. I. muscle contraction and electrophysiology. *J Phrma Exper Therap* 205:326-339, 1978
- 6) [実験] Patten BM, Oliver KL, Engel WK. Adverse interaction between steroid hormones and anticholinesterase drugs. *Neurology* 24: 442-449, 1974

・胸腺摘除術

胸腺腫を有する MG 症例は胸腺腫の治療が主体となるため、本稿では、非胸腺腫 MG 患者に対する胸腺摘除術の効果について主に述べる。

1. 胸腺摘除術の歴史的背景

1939 年、Blalock らは、21 歳女性の MG 患者の胸腺嚢腫を切除した後に MG 症状が改善したことを報告した[1]。そのことをきっかけとして、彼らは、非胸腺腫の MG 患者 20 例に胸腺摘除術を施行し、その半数に MG 症状の改善をみたことを報告した[2]。これらの報告以来、欧米において多くの胸腺摘除に関する報告がなされてきた。今日では胸腺摘除術は、胸腺腫の有無に拘わらず、MG に対する基本的な治療法として位置づけられている。

2. 本邦での胸腺摘除術

本邦では、正岡らによって胸腺摘除術の開発・改良が推し進められてきた。1975 年、彼らは従来の経胸骨性胸腺摘除術(胸骨正中切開による胸腺摘除術または経胸骨法)(trans-sternal thymectomy)と経胸骨上窩性胸腺摘除術(頸部横切開による胸腺摘除術または経胸骨上窩法)(trans-cervical thymectomy)より、拡大胸腺摘除術(extended thymectomy:ET)が MG の治療に有用であることを提唱した。手術術式としては、Blalock ら[2]以来、経胸骨縦断(胸骨正中切開)により被膜内胸腺を摘除する経胸骨法が行われていたが、1960 年代になって、手術侵襲を少なくする目的で頸部横切開により被膜内胸腺を摘除する経胸骨上窩法が開発された。この経胸骨上窩法は、術後管理がし易く、入院期間が短縮できる利点はあるものの、胸腺組織の摘出が不完全になる危険性がある。本邦で開発された ET は、胸骨縦断により被膜内胸腺のみならず周囲の脂肪組織内にある胚中心やハッサル小体を持った胸腺組織を可能な限り郭清する方法である。正岡らは、非胸腺腫例 286 例と胸腺腫 89 例に ET を施行し、その 20 年に渡る長期予後を報告した[3]。その結果、寛解率は非胸腺腫例において 6 ヶ月で 15.9%、1 年で 22.4%、3 年で 36.9%、5 年で 45.8%、10 年で 55.7%、15 年で 67.2%、20 年で 50.0%であった。胸腺腫例では 6 ヶ月で 17.5%、1 年で 27.5%、3 年で 32.4%、5 年で 23.0%、10 年で 30.0%、15 年で 31.8%、20 年で 37.5%であった。両群とも、効果発現には 6 ヶ月から 3 年を要し、10 年以上経過しても改善している。予後に関しては、非胸腺腫例、発症から手術までの期間が短く、そして、年齢が若い程、寛解率が高かった。以上の胸腺摘除術の成績より、全身型 MG 患者では、発症から早期に ET を行うことが推奨されている。

1987 年の厚生省免疫性神経疾患研究班の全国調査では[4]、疫学調査対象 1533 例中 832 例(54.3%)で胸腺摘除術が施行された[3]。その病理組織所見では、胸腺腫 295 例(35.5%)、非腫瘍性胸腺異常 378 例(45.9%)、異常なし 159 例(19.1%)であった。その効果は、著効ないし有効とする率が、胸腺腫群 93.8%、非腫瘍性胸腺異常群 94.4%、正常胸腺群 90.4%と報告され、3 群間で大差なく、胸腺腫は必ずしも予後を悪くする因子にならないとする従来の報告[5]に一致した。一方、胸腺腫自体を完全に摘出できない浸潤性胸腺腫や、胸膜・心外膜への播種、リンパ・血行性の遠隔転移を呈する悪性胸腺腫には、術後放射線治療法(1日 100-200 rad、合計 4000 rad)が行われているが、通常非浸潤性胸腺腫と比べてその予後は非常に悪い[6]。

3. 胸腺摘除術の作用機序

胸腺は、MG の発症機序および治療の標的として重要な臓器である。非胸腺腫 MG 患者に対する胸腺摘除術の主な作用機序としては、1) 抗体生産の場、2) 抗原蛋白質 (AChR) の発現部位、3) 活性化 T 細胞の集積部位、4) 抗原提示細胞の存在部位などの除去ということになるが、それ以外にも、5) MHC クラス II 蛋白質の発現、6) サイトカイン発現亢進、7) 免疫細胞の positive・negative selection の場などが関連していると考えられている。今後、胸腺摘除術の理論的根拠をはっきりさせるためにも、MG 患者の胸腺異常、すなわち、MG の発症機序を解明する必要がある。

4. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有効性

結論としては、現時点では、有効性不明である。これまでに、非胸腺腫 MG 患者に対する胸腺摘除術の効果に関するランダム化比較試験 (randomised controlled trial: RCT) は見付からなかった。2000 年、Gronseth & Barohn は、MG と胸腺摘除術との関係を論ずる 310 文献の中から、術後経過・予後を記述した 28 文献、21 のコホート研究を選び、メタ・アナリシスを行った[7]。このシステマテック・レビューでは、まず、MG の予後を次の 4 つのアウトカム (medication-free remission、 asymptomatic、 improved、 survived) に定義し、次に、21 のコホート研究から胸腺摘除群と非摘出群での 4 つのアウトカムの頻度を抽出し、relative rate を計算し、統計学的に胸腺摘除の効果を検定した[8-36]。その結果、1) Evoli et al. [12] Werneck et al. [11]そして、Grob et al. [19、 20、 21]らの 3 つのコホート研究は例外的で、残りの 18 研究では、胸腺摘除と MG アウトカム (medication-free、 asymptomatic、 improved) の間には相関があった。各々の relative rate は、2.1、1.6、1.7 であった。2) 手術群と非手術群の間には、予後に関連する他の因子が存在する。例えば、胸腺摘除を受けた患者は、手術を受けてない患者より、術後により積極的な内科的治療を受けた可能性が挙げられる。3) 年齢、性別、MG の重症度の因子を補正しても胸腺摘除と MG improved の間には相関があった。4) 同時に存在する多くの多因子を補正した研究で、胸腺摘除と MG improved の間には矛盾する関連因子があった。例えば、術式の違い (trans-cervical、 trans-sternal、 and extended trans-sternal) と MG アウトカムで、相反する結果が出ていることがその因子になる。以上の結果より、「現時点では、非胸腺腫重症筋無力症の治療手段として、胸腺摘除術が有効とするエビデンスは明確でない」と結論した。但し、臨床的には、胸腺摘除は MG の緩解・改善の可能性を高める一つのオプションであると推奨している。今後、胸腺摘除術の有用性のエビデンスを得るためには、well-designed、 prospective、 controlled study が必要である。

5. エビデンスに基づく胸腺摘除術の有害性

現時点では、その死亡率は 1% 以下である。胸腺摘除術に関連する死亡率が問題となるが、1970 年以前は 5-15% の死亡率と報告されていたが[21、 25、 26]、1970 年以降の胸腺摘除術に関連する死亡率は 1% 以下と報告されている。現在では、MG 症状のコントロールが不十分な症例でも、その死亡率は 1% 以下である[36]。胸腺摘除術に関連する合併症としては、全体として 33%、その内訳として、クリ・ゼに伴う急性呼吸不全 (6%)、感染症 (11%)、反回神経・横隔膜神経などの神経損傷 (2%) などが報告されている[36]。近年、術後合併症をさらに少なくする目的にて、Video-assisted thoracoscopy thymectomy が開発され、その有用性が検討されている[37]。

<まとめ>

現時点では、胸腺摘除術は全身型 MG 症例がその適応となり、発症早期に拡大胸腺摘除術を行うことが推奨される。眼筋型の場合は、自然寛解もあり、また、ステロイド治療が有効とされており、胸腺摘除術の施行は少なくとも発症初期には消極的である(胸腺摘除術は施行しないのが一般的である)。半年から 1 年間は内科的治療で経過観察し、眼症状の再燃・難治例や全身型へ移行した例を中心に胸腺摘除の適応を考えるべきである。

参考文献

- 1) Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg*110:544-561,1939
- 2) Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of twenty cases. *J Thorac Surg* 13:316-339, 1944
- 3) Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20- year review. *Ann Thorac Surg.* 62(3):853-859, 1996
- 4) 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,227-245, 1988
- 5) Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology.* 51(4): 1198-1200, 1998
- 6) Monden Y, Nakahara K, Nanjo S, et al. Invasive thymoma with myasthenia gravis *Cancer,* 54:2513-2518, 1984
- 7) 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.* 55:7-15, 2000
- 8) (III cohort study) Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:78-83, 1998
- 9) (b) Evoli A, Batocchi AP, Lino M, Tonali P. Thymectomy for early-onset myasthenia gravis: a case-control study. *Neuromuscul Disord* 8:270, 1998
- 10) (cohort study) Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 244:112-118, 1997
- 11) (b) Werneck LC, Cunha FMF, Scola RH. Myasthenia gravis a study comparing thymectomy, and conservative treatment. *Neurology* 46:A334. Abstract, 1996
- 12) (cohort study) Evoli A, Batocchi AP, Tonali P, Palmisani MT, Lino M. Thymectomy for late-onset myasthenia gravis. *Neurology* 46:A310. Abstract, 1996
- 13) (cohort study) Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 106:213-220, 1991

- 14) (cohort study) Valli G, Jann S, Premoselli S, Scarlato G. Myasthenia gravis treatment: twelve years experience on 110 patients. Ital J Neurol Sci 8:593-601,1987
- 15) (cohort study) Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. J Neurol 237:339-344, 1990
- 16) (cohort study) Scoppetta C, Tonali P, Evoli A, et al. Treatment of myasthenia gravis. Report of 139 patients. J Neurol 222:11-21, 1979
- 17) (cohort study) Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. Neurology 40:786-790, 1990
- 18) (cohort study) Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. Ann Surg 206:79-88, 1987
- 19) (cohort study) Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann NY Acad Sci 505:472-499, 1987
- 20) (cohort study) Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. Ann NY Acad Sci 377:652-669, 1981
- 21) (cohort study) Grob D. Course and management of myasthenia gravis. JAMA 153:529-532, 1953
- 22) (cohort study) Scadding GK, Havard CWH, Lange MJ, Domb I. The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48:401-406, 1985
- 23) (cohort study) Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. Ann Neurol 13:504-510, 1983
- 24) (cohort study) Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. Ann NY Acad Sci 377:678-690, 1981
- 25) (b) Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. Ann Surg 184:453-458, 1976
- 26) (cohort study) Emeryk B, Strugalska MH. Evaluation of results of thymectomy in myasthenia gravis. J Neurol 211:155-168, 1976
- 27) (cohort study) Perlo VP, Poskanzer D, Castleman B, et al. The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 183:308-315, 1971
- 28) (cohort study) Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1,355 patients. Neurology 16:431-439, 1966
- 29) (cohort study) Schwab RS, Leland CC, Boston AB. Sex and age in myasthenia gravis as critical factors in incidence and remission. JAMA 153:1270-1273, 1953
- 30) (cohort study) Zeldowicz LR, Saxton GD. Myasthenia gravis: comparative evaluation of medical and surgical treatment. Can Med Assoc J 101:88-93, 1969
- 31) (cohort study) Henson RA, Stern GM, Thompson VC. Thymectomy for myasthenia

gravis. Brain 88:11-28, 1965

32) (cohort study) Simpson JA. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. Brain 81:112-144, 1958

33) (cohort study) Eaton LM, Clagett OT. Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. Am J Med 19:703-717, 1955

34) (cohort study) Eaton LM, Clagett OT. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. JAMA 19:963-967, 1950

35) (b) Eaton LM, Clagett OT, Bastron JA. Myasthenia gravis without tumor: comparison of results in surgical and nonsurgical patients. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 32:107-112, 1953

36) Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al. Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. Ann Surg 226:324-334, 1997

37) Mack MJ. Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. Chest Surg Clin N Am 11:389-405, 2001

．ステロイド治療

1. 歴史的背景

Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) の有効性を Simon[1]が 1935 年に発表したことに始まる。ついで Soffler らは胸腺腫を有する MG 患者に ACTH を用いて、胸腺腫の著明な縮小および筋無力症状の著明改善を得たことを報告した [2]。

PSL の有効性は Warmolts ら[3]が 1970 年に発表している。彼らは成人 MG 症例に PSL 100mg を隔日投与し、症状の改善を得たことを報告した。以後、ステロイド治療の有効性についての発表は多いが、高率に起きる副作用や導入時の一過性初期増悪を問題視する報告も多い。

2. 作用機序

ステロイド薬はその免疫抑制効果を期待して投与される。血中抗 AChR 抗体価を減少させるのみでなく、末梢血単核球 IL-1、IL-2 産生能を転写レベルで抑制する。神経筋接合部での直接作用は前シナプス性には ACh 遊離促進的に MG 症状に対して良い方向へ、後シナプス性には膜過分極作用で悪い方向で作用する。

海外では predonisone を用いた報告が多いが、本邦では PSL を用いることが多い。化学構造のごく一部が両者で異なるが、糖質コルチコイド作用および鉱質コルチコイド作用は同等であり、半減期がわずかに異なるのみであるため薬理作用はほぼ同等に考えて良いと判断される。ACTH は注射薬しかなく、ステロイド薬を上回る効果を認めたという報告もないため、本邦において MG 治療に使用されていないのが現状であると思われる。

3. 有効性

ランダム化比較試験はなく、ステロイド薬の有用性を判断するために用いる文献のエビデンスレベルはいずれも低いと評価される。また、MG に対してステロイド薬を単独で使用した報告はなく、胸腺摘除術など、他の治療法との併用において有効性が述べられている[4-19、23]。改善率は 63.4%から 100%と高い報告[4-6、11、14、19、25]が多いため、ステロイド治療が有用である可能性は充分あると考えられる。

ステロイド薬の導入に関して、初期から高用量(明確には定義できないが、概ね PSL 1mg/kg/日程度)を用いると回復は早いものの初期増悪を来しやすく[4、7、10、11]、44-48%もの症例に出現する[4、11]ばかりでなく、クリーゼを来す症例が稀ではない(8.6-20%)とする報告[10、11]もあり、低用量からの導入のほうが安全であると考えられる。MG 発症早期にステロイド薬を導入したほうが改善を得やすい[12、15]という報告があるが、胸腺摘除術後に MG 症状の改善が得られない症例に導入するという考えもあり、ステロイド薬の導入のタイミングに一定の見解はない。軽症 MG においては、ステロイドを導入せずに胸腺摘除術を施行することが一般的である。しかし、胸腺摘除術に先行してステロイド薬を導入することにより、手術を安全に施行することができ[4、6、14、16]、術後の症状の改善・安定を得やすいとする報告[6、14]もあり、呼吸筋・球筋の障害が目立ち、術後増悪が懸念される症例などでは胸腺摘除術前

のステロイド薬導入が有効である可能性がある。

ステロイド薬を使用した場合、導入から 3 ヶ月以内に症状は改善し、しかもその改善状態は安定する[4、19]。その後の維持、減量のタイミングにエビデンスはない。しかし、実際には胸腺摘除術に併用されることが多く、胸腺摘除術の効果発現には 6 ヶ月から 3 年を要するとされているので、症状の安定が得られるまでの間ステロイド薬の維持が必要な症例は多いものと思われる。短期に十分なステロイド維持投与をすると良いとする報告[25]もあるが、その具体的な期間などは記載されていない。あるいは PSL 100mg /隔日投与を 3-6 ヶ月間維持することで良好な治療効果を得られたとする報告[14]がある。維持療法では少なくとも数ヶ月以上ステロイド薬を服用することが多くなり、その副作用を軽減するために隔日投与が原則である。それでも副作用が問題になる場合には非投与日数を徐々に増して PSL 50-100mg を 3-7 日に一度の間歇投与で行うことにより良好な状態を保ち、副作用が軽減できたとの報告[17]がある。減量を急ぐと再増悪を来すことがあり[4]、PSL 5mg/月以下のゆっくりとした減量を勧める報告[9、13]がある。ステロイド薬の減量に伴い症状が増悪するような症例では免疫抑制薬の併用が試みられる。アザチオプリンの併用の有用性が報告されている[7、9、13]が、本邦では保険適応外使用である。新しく登場したタクロリムスには保険適応があり、まだエビデンスは見出せないものの効果が期待されている。なお、寛解を維持したままステロイドから離脱できる症例は 26-38.8%に過ぎず[14、25]、他の治療の併用が必要とされる例が多い。

ステロイドパルス療法は通常 methylprednisolone 1000mg/日点滴静注 3 日間を 1 クールとして 1-3 クールを行う療法である。急性増悪期に用いる事が多く、2、3 クールで改善を得ることが多い[20-23]。初期増悪は目立たなく、内服ステロイド治療では症状のコントロールが困難な症例においては眼筋型 MG を含めて有効である可能性がある[20、21、23、24]が、重症例に用いる際には初期増悪のためにクリーゼに至ることがあるため注意を要する[22]。長期効果は不明であるが小児にステロイドパルス (methylprednisolone 30mg/kg/日) を用いて短期の有効性を示した報告[23]やステロイドパルスによって経口ステロイドの使用期間を短縮、あるいは減量できる可能性を指摘した報告[24]がある。

4. 有害性

ステロイドの使用期間や使用量により副作用の出現率は異なると考えられるが、MG 治療に際してもステロイドの副作用は高率 (38-66.7%) に出現する[10、11、14]ので副作用の管理は大変重要である。副作用として易感染性、消化性潰瘍、糖尿病、高血圧症、高脂血症、骨粗鬆症 (病的骨折)、大腿骨頭壊死、精神症状、血栓形成、白内障、緑内障など多彩である。特に易感染性はクリーゼの誘因になりやすいために注意を要する。いずれの副作用も年齢を問わず出現し得るし、白内障などステロイドを中止しても改善されない非可逆的な副作用も存在する。消化性潰瘍に対する H₂ 拮抗薬の予防的投与や耐糖能障害のチェック、定期的な眼科受診、骨粗鬆症予防など細やかな全身管理を必要とする。比較的大量にステロイド投与中に四肢筋力低下が進行した場合にはステロイドミオパチーの可能性を考慮し、稀ではあるが低カリウム血症を来した場合には筋無力症状を悪化させることもあることに留意する。また、prednisolone

には催奇形性がないとされるので、MG 症状のコントロールが困難な妊婦への使用は、その有益性が勝ると判断されたら使用すべきであるとされる[18]。

参考文献

- 1) Simon HE. Myasthenia gravis: Effect of treatment with anterior pituitary extract. JAMA 104: 2065-2066, 1935
- 2) Soffler LJ, Gabrilove JL, Laqueur HP, et al. The effects of anterior pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in myasthenia gravis with tumor of the thymus. J Mount Sinai Hosp 21: 73-82, 1948
- 3) Warmolts JR, Engel WK., Whitaker JN. Alternate-day prednisone in a patient with myasthenia gravis. Lancet 2: 1198-1199, 1970
- 4) () Mann JD, Johns TR, Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. Neurology 26: 729-740, 1976
- 5) () Cosi V, Citterio A, Lombardi G, et al. Effectiveness of steroid treatment in myasthenia gravis: a retrospective study. Acta Neurol Scand 84: 33-39, 1991
- 6) () Yamaguchi Y, Saito Y, Baba M, et al. Favorable results of thymectomy combined with prednisolone alternate-day administration in myasthenia gravis Jpn J Surg 17: 14-20, 1987
- 7) (b) Palace J, Newson-Davis J, Lecky B, et al. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Neurology 50: 1778-1783, 1998
- 8) (b) Myasthenia Gravis Clinical study Group. A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 1157-1163, 1993
- 9) (b) Miano MA, Bosley TM, Heiman-Patterson TD, et al. Factors influencing outcome of prednisone dose reduction in myasthenia gravis. Neurology 41: 919-921, 1991
- 10) () Sghirlanzoni A, Peluzhetti D, Mantegazza R, et.al. Myasthenia gravis : Prolonged treatment with steroids. Neurology 34: 170-174, 1984
- 11) () Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-Term corticosteroid treatment of Myasthenia Gravis: report of 116 patients. Ann Neurol 15: 291-298, 1984
- 12) () Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. J Neurol Sci 150: 59-62, 1997
- 13) () Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. J Neurol 235: 449-453, 1988

- 14) () 新井 洋、伊藤直樹、平山恵造. 全身型重症筋無力症に対するステロイド・胸腺摘除併用療法の長期効果. 神経治療 12: 437-443、 1995
- 15) () Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with Myasthenia Gravis. Eur Neurol 32: 37-43、 1992
- 16) () 原 元彦、深谷仲秀、望月葉子、他. 重症筋無力症 37 例の治療成績. 神経治療 11: 57-65、 1994
- 17) () Wakata N, Kawamura Y, Kobayashi M, et al.. Intermittent long-term adrenocorticosteroid treatment of myasthenia gravis. J Neurol 238: 16-18, 1991
- 18) () 松井 真、黒田康. 重症筋無力症の妊娠・出産について. 神経治療 14: 143-148、 1997
- 19) Evoli A, Batocchi AP, Plamisani MT, et al. Long-Term Results of Corticosteroid Therapy in Patient with Myasthenia Gravis. Eur Neurol 32: 37-43, 1992
- 20) (b) Lindberg C, Anderson O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. Acta Neurol Scand 97: 370-373, 1998
- 21) () Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. Arch Neurol 42: 1149-1153, 1985
- 22) () 新井 洋、小宮山純、平山恵造. 全身型重症筋無力症に対する methylprednisolone pulse 療法. 神経治療 15: 265-271、 1988
- 23) () 鬼島正典、小宮山純、平山恵造. 難治性眼筋型重症筋無力症小児例に対する methylprednisolone pulse 療法. 神経治療 5: 383-388、 1988
- 24) () 土山雅例、湯浅亮一. 眼筋型重症筋無力症に対する間欠的 methylprednisolone pulse 療法. 神経治療 12: 219-221、 1995
- 25) () 若田宣雄、根本 博、新妻正道、他. 重症筋無力症とステロイド・ホルモン療法 - 減量、投与時期の変更により改善する症例を含めて - . 臨床神経 32: 131-137、 1992

．ステロイド以外の免疫抑制薬

免疫抑制薬としてステロイド薬が第一選択であるが、1960年代から種々の免疫抑制薬がMGの治療に試みられてきた¹⁾。現在、ステロイド抵抗性あるいはステロイドの副作用のため使用できない場合に、以下の免疫抑制薬がステロイド薬と併用あるいは単独に用いられている。これらの免疫抑制薬の中で、国内での保険適応が承認されているのは tacrolimus hydrate (FK506：プロGRAF) ただ一つであり、この薬物は、胸腺摘除術後の治療においてステロイドの投与が効果不十分な、又は副作用によりステロイドの使用が困難である全身型重症筋無力症にのみ保険適応がある。エビデンスレベルが b と高い臨床試験で有用性が確認された薬は azathioprine (AZP：イムラン、アザニン) と ciclosporin (CYA：サンディミュン) の 2種類であるが、現時点では、いずれも国内での保険適応の承認はされていない。近年、海外においてMGの治療に試みられている mycophenolate mofetil (セルセプト) は、国内では移植領域の免疫抑制剤としての使用しか認められていない。

以下に国内外における臨床試験で、有用性の評価を受けてきた免疫抑制剤についてのガイドラインを示す。

1. tacrolimus hydrate (FK506：プロGRAF)

胸腺摘除術後の治療において、ステロイド薬の投与が効果不十分な、又は副作用によりステロイドの使用が困難である全身型MGに対して保険適応がある。ciclosporinとは構造式が全く異なるが、ciclosporinより強い免疫抑制作用を示す薬物として国内において開発された。国内で行なわれた難治性全身型MGを対象とした臨床試験によって、平成12年秋に国内のMG治療薬としての保険適応が承認された。

A. 作用機序

FK506は、AZAやcyclophosphamidに比べその作用機序は選択的で、活性化ヘルパーT細胞に作用することで抗体産生B細胞を抑制する。Tリンパ球内のFK結合蛋白に結合して calcineurin を抑制することで、活性化T細胞の細胞質内 nuclear factor が核内に移行しなくなり、そのため interleukin 2 や他のサイトカインの産生が抑制される。ヘルパーT細胞の活性が抑制されることで、B細胞での抗体産生が抑制される。

B. 有効性

国内におけるステロイド抵抗性の全身型MG 19例のFK506(3-5mg/day)の4ヶ月間の臨床試験で、改善した症例は7例(37%)で、有意な抗AChR抗体価の減少が見られた。その後継続された最長2年にわたる長期投与試験でも効果の持続が認められた²⁾。効果発現までの期間は2-4週後と早い。6ヶ月後に改善を示した症例も見られた。ステロイドの減量が可能であった症例も認められた。海外においても有効例の1例報告がある³⁾。

C. 用法

通常、3mgを1日1回夕食後に経口投与する。副作用の発現を抑えるため、血中濃度(トラ

フ値：およそ投与12時間後に採血)を20 ng/ml以下に保つのが望ましい(3-5mg/dayの国内での臨床試験では19例中1例の一時期を除き全員10 ng/ml以下であった)。高い血中濃度が持続する場合には腎障害をきたしやすいことが知られている。

D. 有害性

国内の臨床試験では、リンパ球の減少以外重大な副作用はなかった。2002年早期に141例の国内での市販後調査結果においても重大な副作用報告は見られなかったが、高血糖が2例において見られた。生ワクチン、ciclosporin、カリウム保持性利尿剤との併用は禁忌である。グレープフルーツなどの飲食物を含めて併用に注意を要する薬物が多いことに注意する。腎障害と、膵障害による耐糖能異常³⁾に注意を要する。

その他、頭痛、消化器症状、貧血、リンパ球減少、心筋障害、感染症、リンパ腫。

2. azathioprine (AZP: イムラン、アザニン)

ステロイド抵抗性あるいはステロイドが使用できないMGに対して、これまで欧米において最も多く使用されてきた免疫抑制薬であるが、MGに対して国内保険適応なし。

A. 作用機序

Tリンパ球を標的とした細胞毒性の6-mercaptopurine(6-MP)誘導体で、プリン代謝拮抗薬としてDNA合成を阻害する。痛風治療薬であるAllopurinolはAZPの分解を抑制するため、併用は避けた方が良いが併用する時はAZPの量を通常量の1/4から1/3まで減量し、特に副作用発現についての注意が必要である⁴⁾。その他にも併用禁忌、注意の薬物に注意する。作用機序はTリンパ球を抑制することで間接的にTリンパ球依存性のBリンパ球による抗AChR抗体産生を抑制する⁵⁾。

B. 有効性

症例数の多いopen studyでは、78例中71例(91%)がAZPを含む治療で明らかな改善を示し⁶⁾、別の99例のopen studyでは、71%の症例に有効であり、より高齢者群あるいは胸腺腫群でAZPの効果が期待できた⁷⁾。24例のMGのうち6ヶ月以上AZPが投与できた18例中15例(83%)でステロイド投与量の50%以上の減量ないし臨床症状の改善が得られ、AZPを中断した6例全例は症状が悪化した⁸⁾。AZPで6ヶ月以上臨床的に安定している15例のMGで、AZP中止後8例(53%)が3~11ヶ月後に悪化し、6例は免疫抑制剤の再投与が必要となった⁹⁾。これらの結果はAZPの有効性と、その中断には注意を要することを示している。

ステロイドとAZPの効果を比較するrandomized prospective clinical studyが2つ報告されている。全身型MG41例にステロイド(20例)とAZP(21例)をランダムに割り当て、平均観察期間30ヶ月で筋力改善等の臨床改善効果には両剤に差はなかったが、AZPの方がステロイドより治療失敗例が少ないことからAZPの方がステロイドより臨床効果があると報告された。更にこれら単剤に抵抗性を示す重症例では両剤の併用が奏効しうる¹⁰⁾。他の報告では、例数は全身型MG10例と少ないが、AZP(5例)とステロイド(5例)の1年間にわたる

randomized study では、AZP 群の 2 例は副作用のためステロイドへ移行した。他の AZP 群の 2 例は 1 年後に改善が見られずステロイドに変更後顕著な改善が見られ、ステロイドの方が副作用の点からも用いやすかったと逆の結果が報告もある¹¹⁾。

エビデンスレベルが b と最も高く、ステロイドとの併用ではあるが AZP の有効性を明確にした報告は、MG34 例による 3 年間にわたるステロイド+ AZP (15 例) またはステロイド+placebo (19 例) の randomized double-blind placebo-controlled study¹²⁾で、症状の寛解を維持しながら併用薬のステロイドの減量が可能かどうかを指標とした臨床試験である。その結果では、1 年後の AZP 群と placebo 群間のステロイド必要量には差がみられなかったが、2 年後および 3 年後において AZP 群が placebo 群に比べて有意にステロイド量が少なく、特に 3 年後では AZP 群ではステロイドが中止できた。さらに placebo 群では悪化や寛解導入失敗例が多いことも AZP の有用性を示した。

AZP は作用発現まで数ヶ月かかり、最大効果発現には 1~2 年を要するとされている⁵⁾。

C. 用法

50 mg/day から開始し、副作用に注意しながら 5-7 日間ごとに 25-50 mg/day 増量する。通常維持用量は 2-3 mg/kg/day。

D. 有害性

感染症、肝障害、白血球減少症、血小板減少症、赤芽球癆¹³⁾。(しかし、AZP で赤芽球癆が改善した症例報告がある¹⁴⁾)、嘔気嘔吐、脱毛(稀)、肺炎。催奇性のため妊婦は禁忌。しかし AZP 中断による重大な MG 悪化が考えられる場合は、やめるかどうかの最終判断は妊婦にゆだねる¹⁵⁾。長期使用によるリンパ腫発生のリスクが高くなる可能性があり¹⁶⁾、癌既往例では禁忌。稀ではあるが 2 年以上の長期服用者でネフローゼ症候群と AZP との関連を示唆する報告がある¹⁷⁾。

3. ciclosporin (CYA : サンディミュン)

免疫抑制薬として臓器移植領域以外にも種々の自己免疫疾患に幅広く使用されているが、MG に対して国内保険適応なし。

A. 作用機序

CYA は FK506 と同じく活性化 T リンパ球の細胞内のシクロフィリンに結合して、calcineurin を抑制することで IL-2 等のサイトカインの発現を抑制する。活性化ヘルパーT細胞を抑制することで抗体産生 B 細胞を抑制する。

B. 有効性

いくつかの CYA の有効性を示す小規模な open study が散見されているが、エビデンスレベルの高い報告 (b) には、中等ないし大量の経口ステロイド治療にもかかわらず臨床症状の強い全身型 MG 39 例の 6 ヶ月間の CYA と placebo を用いた randomized double-blind placebo-controlled study がある。この報告では、MG の臨床症状をスコア化して客観的評価を行った。その結果、CYA 群 (20 例 8 例が改善) の方が placebo 群 (19 例中 2 例が改善) と

比較して有意に MG の臨床症状の改善と、抗 AChR 抗体価の有意な減少が見られ CYA の有用性を指摘した¹⁸⁾。

AZP と CYA との間で行われた randomized double-blind study では、投与 1 年後の AZP 群 (18 例中 12 例改善) と CYA 群 (18 例中 14 例改善) とでは臨床効果の改善度には差がなく、両者とも MG 治療に用いられる¹⁹⁾。

Open study による MG 57 例の 6 ヶ月以上の長期 CYA 投与結果²⁰⁾では、年齢・重症度・罹病期間と関係なく、1~2 ヶ月で効果が見られ平均 7 ヶ月で最大効果に達し、55 例 (96%) が改善を示した。症状の悪化なく PRED (併用 38 例) の減量 (29 例) や中止 (7 例) が可能であり、臨床症状の改善は AZP に比べて早く、1-2 ヶ月で効果が発現するのが CYA の特徴とされる。

C. 用法

5 mg/kg/day を 2 回に分けての服用するのが標準であるが、腎障害と高血圧に注意が必要で、血中濃度 (トラフ値) を 100-200 ng/ml にする。血清クレアチニンや血圧が上昇すれば減量する。トラフ値が 100 ng/ml 以下になれば 3-4 週ごとに 1 mg/kg/日増加させる。

D. 副作用

特に腎毒性、高血圧に注意が必要である。長期 CYA 投与 9 例中 8 例に投与 6 ヶ月から 1 年の間に血清クレアチニン値の上昇が見られている²¹⁾。他のシリーズでは、6 ヶ月以上 CYA 投与の 57 例中 16 例 (28%) に平均 48% の血清クレアチニン値の上昇が見られ、うち 15 例は 55 才以上の高齢者であった²⁰⁾。また、CYA 中止後も血清クレアチニンが低下しなかった 5 例は 62 才以上で²⁰⁾、高齢者においては臨床改善が得られれば、できるだけ早く CYA を減量したほうがよい。長期投与の 57 例中 6 例 (11%) に癌 (皮膚癌 4 例、子宮癌・リンパ腫各 1 例) が発症した²⁰⁾。

その他、感染症、肝障害、頭痛、多毛、歯肉肥厚、てんかん、振戦、水分貯留、脳症、アナフラキシー、リンパ腫。

4. cyclophosphamide (CPA : エンドキサン)

他の薬剤が使用できない場合に選ばれるが、MG に対して国内保険適応なし。

A. 作用機序

CPA はアルキル化薬剤で、T 及び B リンパ球に細胞毒性を示す。

B. 有効性

エビデンスレベルの低い open study しか報告がなく、症例の多くは PRED を併用している。症例数の多い CP の報告は 2 つだけである。ひとつは MG 42 例の open study で、CP を経口 (3-5 mg/kg/day) あるいは静注 (5 日間 200 mg) で用い、25 例 (60%) が無症状となった²²⁾。他の報告は、MG 27 例の open study で、経口 CP (1~2mg/kg/day) で 22 例 (81%) が改善した²³⁾。

少数の症例報告では、ステロイド抵抗性の MG 3 例に、AZP を併用した CPA の静注パルス

(350-500 mg/m²)を4~12週間隔で行い、臨床症状が改善した国内の報告がある²⁴⁾。しかし、後述のごとく種々の有害性があり、より選択性の高い薬物がある今日、使用されなくなってきている。

C. 用法

経口では1-2 mg/kg/日あるいは3-5 mg/kg/日。静注で5日間200 mgあるいは350-1000 mg/m²を月1回投与。出血性膀胱炎の予防のために水分補給が必要である。

D. 有害性

骨髄抑制、出血性膀胱炎、膀胱線維症、嘔気嘔吐、脱毛、不妊症、色素沈着、発癌性(膀胱、血液系)、間質性肺線維症、胃炎、催奇性、低ナトリウム血症、(大量で)心筋障害。

(補遺)

近年、エビデンスレベルの高い(Ib)報告がなされた。全身型MG23例に対して、シクロフォスファミドをパルスとして、月1回静注投与する(初回は500mg/m²)実薬群12例と、偽薬群11例とで1年間にわたるrandomized-double-blindの治験が行われた¹⁾。その結果、実薬群では6ヶ月および1年後での併用ステロイド薬の有意な減量が見られ、1年後においては筋力が偽薬群に比べ有意に改善した。月1回静注するシクロフォスファミドのパルス療法は重大な副作用はみられず有用であることが明らかにされたことから、今後MG治療の選択肢の一つとして用いられることが予想される。

1) (Ib) Gustavo De Feo L, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve, 26:31-36, 2002.

5. mycophenolate mofetil (セルセプト): 国内では移植領域以外の保険適応なし

A. 作用機序

mycophenolate mofetilは生体内でミコフェノール酸に加水分解され、de novo系のプリン合成経路を選択的に阻害することによりTおよびBリンパ球を抑制する。

B. 有効性

国内では移植領域以外の使用は認められておらず、MG治療では海外におけるエビデンスレベルの低いcase reportや少数例のcase seriesしかない。それらは他の免疫抑制剤からの変更可能事例²⁵⁾、併用PREDの減量可能例²⁶⁻²⁸⁾、難治MGのMM追加による改善例の報告²⁹⁾であり、MG改善効果の発現までの期間はAZPより早いとされる。現在のところMGの治療薬としては確立されていない。

C. 用法

1回1gを朝と夕の2回食後に服用する。

D. 有害性

MGの臨床試験では下痢と白血球減少以外特に重大な副作用は見られない²⁴⁾。移植領域の

使用での副作用では、免疫グロブリン減少、高尿酸血症、白血球減少症が多く、重大な副作用として感染症、汎血球減少、好中球減少、リンパ腫、悪性腫瘍（特に皮膚）、消化管潰瘍等が報告されている。

参考文献

1. () Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 2: 321-339, 1969.
2. () 小西哲郎、吉山容正、高守正治、他。重症筋無力症における FK506 (タクロリムス) 長期投与 (最長 2 年間) の有用性。 *臨床神経 (会)* 2001 .
3. () Evoli A, Di Schino C, Marsili F et al. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 25: 111-114, 2002.
4. (,review) Bertino JR. Chemical action and pharmacology of methotrexate, azathioprine and cyclophosphamide in man. *Arthritis Rheum* 16: 79-83, 1973.
5. (,review) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Eng J Med* 330: 1797-1810, 1994.
6. () Mertens HG, Hertel G, Reuther P et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann NY Acad Sci* 377: 691-699, 1981.
7. () Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 505: 589-594, 1987.
8. () Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 15: 602-605, 1984.
9. () Hohlfield R, Toyka KV, Besinger UA et al. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neurol* 17: 238-242, 1985.
10. (b) Gajdos P, Elkharrat D, Cheveret S et al. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of a second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 1157-1163, 1993.
11. (b) Bromberg MB, Wald JJ, Forsheva DA et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 130: 59-62, 1997.
12. (b) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B et al. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 50: 1778-1783, 1998.
13. () 藤山二郎、山村修、和野雅治、他。重症筋無力症に対し azathioprine 使用中に赤芽球癆を呈した 1 例。 *神経治療* 17: 599-603, 2000.
14. () 有森茂、中田安成、多田慎也、他。重症筋無力症と赤芽球癆を合併し、胸腺摘出後 azathioprine 投与により寛解した胸腺腫の 1 例。 *日内会誌* 67: 62-68, 1978.

15. () Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 52: 447-452, 1999.
16. () Hohlfeld R, Michels M, Heininger K et al. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 38: 258-261, 1988.
17. () Scadding GK, Sweny P, Wilson SG et al. Glomerulonephritis, thymoma and myasthenia gravis. *Q J Med* 206: 187-193, 1983.
18. (b) Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 681: 539-551, 1993.
19. (b) Schalke BCG, Kappos L, Rohrbach E et al. Immunosuppressive therapy of myasthenia gravis results of double-blind trial -cyclosporin A (CsA) versus azathioprine (AZA). *Jikeikai Med J* 37(Suppl): 165-169, 1990.
20. () Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 55: 448-450, 2000.
21. () Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 244: 542-547, 1997.
22. () Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C et al. Stable remission in myasthenia gravis. *Neurology* 31: 32-37, 1981.
23. () Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 43: 155-156, 1988.
24. () 長谷川節、本田英比古、海老澤俊浩、他。重症筋無力症における cyclophosphamide パルス療法の検討。 *神経治療* 13 : 51-58, 1996.
25. () Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology* 51: 912-913, 1998.
26. () Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 58: 94-96, 2001.
27. () Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 56: 97-99, 2001.
28. () Meriggioli MN, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil: a case report. *Muscle Nerve* 23: 1287-1289, 2000.
29. () Schneider C, Gold R, Reiners K et al. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol* 46: 79-82, 2001.

・血液浄化療法

1. 目的

重症筋無力症 (MG) の発現機序として、グロブリン分画に存在する抗アセチルコリン受容体抗体が想定され、血漿交換療法はその液性因子を除去するために行なわれる。

2. 歴史的背景

1976 年頃から用手的にバックに採血した血液を遠心分離し、血漿を除去後、血球成分を洗浄し、静脈内に血球成分を戻す手動式から始まり、機械による自動式連続血漿交換 (PE) が行なわれた。しかし、これらの方法には大量の血漿成分の補充が必要であったため、二重膜濾過法が施行されるようになった。しかしこの方法でも免疫グロブリンはもとよりアルブミンの補充がほとんどの症例で必要であったため、その後、IgG 分画にある抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 ACh-R 抗体) を特異的に除去することのできる、免疫吸着療法 (IA) が行なわれるようになり、現在主流となっている。

3. 各治療法の評価

現在までの報告は、いずれも血液浄化療法単独のものではなく、ステロイドを含む何らかの免疫抑制薬を併用している。

A. 単純血漿交換

自動血漿分離法は過去に行われ有効であったとする報告があるが、特別な機器が必要であることと、大量のグロブリン製剤が必要なため、現在は施行されていない。

B. 二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP)

単独でのデータには乏しい。Yeh ら 8) は 30 例に DFPP を連日と隔日で施行した。臨床的には連日施行例で 80%、隔日施行例で 60%に効果を認め、連日が有意に優れていたことを報告した。本邦では厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班報告書に高守 9) による 58 例の調査結果の報告がある。58 例中 57 例は他の治療法との併用であるが、有効以上が 63.2%であった。

C. 免疫吸着療法 (immuno adsorption IA)

1994 年 Antozzi ら 10) は、免疫療法抵抗性の MG 2 例に免疫吸着療法を行い、その有効性を報告した。Shibuya ら 11) は抗体陽性でクリーゼ後の 20 例 (胸腺腫 6 例を含む) に、トリプトファンカラムで免疫吸着を隔日 5 回施行し、11 例で改善、9 例は不変であった。胸腺過形成例で有意に改善率が良かったが、胸腺腫例では有意に改善率が悪かったと報告している。Grob ら 12) は 16 例の全身型重症 MG に IA を隔日 4 回、12 例で改善した。Flachenecker ら 13) は嚥下、呼吸筋障害を伴う重症 MG に protein A で IA を施行し良好な結果を得た。Schneidewind ら 14) は薬物療法が著効しなかった MG 4 例に 3 回の (1 例は 11 回) IA を施行し、全例に改善をみとめた。

現在の免疫吸着療法は通常血流速度 70-80ml/分で、血漿量として 1 回 2300-2500ml 処理する方法が取られている。なお本法による抗体除去は一時的であり、急性増悪期に使用する

が、他の根治的治療法と組み合わせる必要がある。

参考文献

- 1) [III] Pinching AJ, Peters DK, Newsom Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1373-1376, 1976
- 2) [III] Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 297:1134-1140, 1977
- 3) [IIb] Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A et al. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 464-468, 1979
- 4) [III] Olarte MR, Schoenfeldt RS, Penn AS et al. Effect of plasmapheresis in myasthenia gravis 1978-1980. *Ann NY Acad Sci* 377:725-728, 1981
- 5) [III] Kornfeld P, Ambinder EP, Mittag T et al. Plasmapheresis in refractory generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol* 38:478-481, 1981
- 6) [III] Miller RG, Milner-Brown HS, Dau PC. Antibody-negative acquired myasthenia gravis : successful therapy with plasma exchange. *Muscl Nerve* 4 :255, 1981
- 7) [III] Rodnitzky RL, Bosch EP. Chronic long-term plasma exchange in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 41:715-717, 1984
- 8) Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 99:147-151, 1999
- 9) 高守正治: 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班. pp.227-245,1988
- 10) [III] Antozzi C, Berta E, Confalonieri P et al. Protein-A immunoadsorption in immunosuppression-resistant myasthenia gravis. *Lancet* 343:124, 1994
- 11) [IIb] Shibuya N, Sato T, Osame M et al. Immunoadsorption therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:578-581, 1994
- 12) [III] Grob D, Simpson D, Mitsumoto H et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 45:338-344, 1995
- 13) [III] Flachenecker P, Taleghani BM, Gold R et al. Treatment of severe myasthenia gravis with protein A immunoadsorption and cyclophosphamide. *Transfus Sci* 19:43-46, 1998
- 14) [III] Schneidewind JM, Zetzl UK, Winkler RE et al. Therapeutic apheresis

in myasthenia gravis patients: a six year follow-up. *Ther Apheresis* 3:298-302, 1999

15) [III] Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apheresis* 4:291-295, 2000

16) [IIb] Yeh JH, Chiu HG. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 247:510-513, 2000

・免疫グロブリン大量療法

免疫グロブリン大量療法 (IVIg) の有用性は 1981 年特発性血小板減少性紫斑病で認められ、その後、種々の自己免疫性疾患に試みられた。MG には 1984 年以降試みられ、その有効性が報告されている。

1. 効果発現機序

本療法の作用機序としては抗 idotype 抗体効果、自己抗体産生抑制、自己抗体との競合作用、局所補体吸収作用、リンパ球増殖や病的サイトカイン産生抑制、T-cell 機能の変化と接着因子の抑制、Fc 受容体の変調とブロックなどの仮説が提唱されているが 1) 未だ結論は得られていない。しかも、IVIg 前後の抗 ACh-R 抗体価の変動は一定しておらず 2) 抗体価低下のみでは本治療法の有効性を説明できない。

2. 有効性

Arsura ら 6) は 12 例の急性増悪した全身型 MG に 400mg/kg を 5 日間投与した。11 例は 3.6±2.7 日で改善し始め、8.6±4.6 日で最高に達し、効果は 52±37 日持続した。有効性は 92%であったと報告している。Gajdos ら 7) は 21 例に 2g/kg の IVIg を行い、25 日後に 10 例に有効であったと報告している。Cosi ら 9) は 37 例に 2g/kg、IVIg 5 日間投与し、70%に有効と報告した。

3. 血液浄化療法との比較

IVIg は、血漿浄化療法と比べ特別な装置も必要とせず、容易に施行することができる。しかしどちらが更に有効であるか、その判定は難しい。両者を比較した報告は 3 編あるが、一方は有意差はなく 10) 他方 PE の方が優れているとの報告もある 11) ）。しかし、IVIg で効果が認められなかった症例に PE が有効であったとの報告 12) もあり、両者の比較は今後の検討が必要である。

4. 副作用

副作用は 1-15%、通常 5%以下である。微熱、悪寒、筋痛、軽度の頭痛、血管運動反射である。これらに対しては通常の鎮痛剤や抗ヒスタミン薬が有効である。重篤な副作用は稀ではあるが、アナフィラキシー、腎不全、脳血栓、C 型肝炎などがある 13、14) 。

本法は血漿交換とほぼ同様な効果が期待されるため、難治性 MG に使用が勧められる。しかし残念ながら本邦では保険適応はない。通常、ギランバレー症候群 (献血 Venilon- I R) CIDP (献血 Glovenin- I R) で認められていると同様に IV IgG 400mg/kg /日、5 日間投与がおこなわれる。

参考文献

1) [総説] Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. Muscle Nerve 22:1479-1497, 1999

- 2) [総説] Dalakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 48(suppl 5):S64-S69, 1997
- 3) [III] Gajdos P, Outin H, Elkharrat D et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 406-407, 1984
- 4) [III] Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 809, 1984
- 5) [III] Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 848- 849, 1984
- 6) [III] Arsura EL, Bick A, Brunner NG et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 146:1365-1368, 1986
- 7) [III] Gajdos P, Outin HD, Morel E et al. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange? *Ann NY Acad Sci* 505:843-844, 1987
- 8) [III] Uchiyama M, Ichikawa Y, Takaya M et al. High-dose gammaglobulin therapy of generalized myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 505:868-871, 1987
- 9) [III] Cosi V, Lombardi M, Piccolo G et al. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 84:81-84, 1991
- 10) [IIa] Gajdos P, Chevret S, Clair B et al. Clinical trial of plasm exchange and high-dose intravenous immunoglobulin myasthenia gravis. *Ann Neurol* 41:789-796, 1997
- 11) [IIb] Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 52:629-632, 1999
- 12) [IIb] Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, et al. Myasthenic crisis: response to plasmapheresis following failure of intravenous γ -globulin. *Arch Neurol* 50:837-840, 1993
- 13) [総説] Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 51:S30-S36, 1998
- 14) [総説] von der Meche FGA, van Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 20:136-147, 1997

・成人眼筋型 MG の治療方針

発症時から一貫して眼筋症状のみを示す症例は MG 全体の約 15%を占める¹⁾。従来から眼筋症状で発症した症例の 50~70%が全身型へ進展するとされており、この全身型への進展は発症後 1 年以内の頻度が高く、約 80%の症例は発症後 2 年以内に全身型へ進展すると言われている²⁾。眼筋型 MG は軽症と位置付けられてはいるが、眼瞼下垂や複視の症状は通常の社会生活を送る上で大きな障害となっている。眼筋型 MG には 11%(11/108 例³⁾) から 28% (12/43 例⁴⁾) に自然寛解例がある一方、長期症状が固定した眼瞼下垂には眼瞼挙上手術が行なわれる場合もある。治療の中心は抗コリンエステラーゼ薬とステロイド薬であるが、胸腺摘除術も含めてエビデンスレベルは と低い報告しか見られない。

眼筋型 MG に対するステロイド薬(本邦においては、通常 prednisolone を用いる)は、70~90%の症例で有効とされる(10/11 例⁵⁾、14/18 例⁶⁾、複視 21/29 例；眼瞼下垂 17/24 例⁷⁾、19/22 例⁸⁾)。prednisolone の最小有効量は 10~50mg/隔日で、全身型 MG で観察されることのあるステロイドの初期憎悪は眼筋型 MG では見られない²⁾。10mg/日の少量 prednisolone の持続投与で臨床症状は改善し、再燃に注意してゆっくりと prednisolone を減量することで、重篤な prednisolone の副作用が回避できるとする報告がある⁹⁾。抗 AChR 抗体陽性及び陰性の両者に同程度に効果を示す²⁾。ステロイドパルス療法は難治性全身型 MG に用いられるが、改善を認めた眼筋型 MG の少数例報告がある¹⁰⁾。

AZP を眼筋型 MG に使用した case series には Sommer 等の報告⁸⁾があり、AZP 単独では 3/4 例に有効、ステロイドと併用した 21/23 例(91%)に有効で、ステロイド単独の 19/22 例(86%)より高率であった。他の免疫抑制薬を眼筋型 MG に用いたまとまった報告はない。ステロイド単独あるいは AZP 併用によって眼筋型から全身型 MG への進展を抑制する可能性を示唆する 2 つの報告^{7,8)}があり、発病初期の免疫抑制薬の使用は眼筋型 MG から全身型への進展を抑制する可能性がある。

眼筋型 MG に対する胸腺摘除術の有効性に関しては、相反する報告が見られる。術後改善が期待される明確な基準はないものの、胸腺腫が疑われる例、抗コリンエステラーゼ薬や免疫抑制薬に抵抗性の眼筋型 MG に胸腺摘除を勧める報告がある¹¹⁾。本邦における眼筋型 MG の胸腺摘除成績も良好で、手術例のなかには胸腺腫瘍が見られる症例が含まれていることから、成人の眼筋型 MG においても早期の拡大胸腺摘除術を勧める報告が多数見られる¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。これらはいずれも少数臨床例の解析のため改善率にはバラつきがあるが、比較的多数例の解析結果では胸腺摘除後に寛解 31/61 例、改善 12/61 例と全体で 70%の症例が改善したとする報告がある¹⁶⁾。一方、眼筋型 MG には胸腺摘除術が有効でない¹⁷⁾、非手術例と変わらない¹⁸⁾、免疫抑制薬単独療法を上回るものではない⁸⁾とその有効性を疑問視する報告がある。眼筋型 MG の胸腺摘除術施行により胸腺腫が認められる割合は 0~36% (0/11 例¹⁸⁾、1/18 例¹¹⁾、3/22 例⁶⁾、12/61 例¹⁶⁾、4/14 例¹²⁾、3/9 例¹³⁾、4/11 例⁸⁾)であり、各報告を合計して算出すると 18.5% (27/146 例)となる。

<まとめ>

胸腺腫を伴わない眼筋型 MG では、自然寛解例が存在することから抗コリンエステラーゼ薬単独あるいは中等量のステロイド薬の使用を試み、ステロイド薬を含む免疫抑制薬に抵抗性あるいは全身型 MG への進展例は胸腺摘除術を行うのが良いと考えられる。また難治性全身型 MG やクリーゼ時に一時的に用いられる大量ガンマグロブリン静注療法や血液浄化療法は眼筋型 MG には通常行なわれない。

参考文献

- 1) (review) Drachman DB. Myasthenia gravis. N Eng J Med 330:1797-1810, 1994.
- 2) (review) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 11: 208-216, 2001.
- 3) () Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS et al. Prognosis of ocular myasthenia. Ann Neurol 14: 516-519, 1983.
- 4) () Oosterhuis HJ. Observation of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. Ann NY Acad Sci 377: 678-690, 1981.
- 5) () Fisher KC, Schwartzman RJ. Oral corticosteroids in the treatment of ocular myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 274: 652-658, 1976.
- 6) () Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E et al. Ocular myasthenia: diagnosis and therapeutic problems. Acta Neurol Scand 77: 31-35, 1988.
- 7) () Kopersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S et al. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 53: 802-804, 1996.
- 8) () Sommer N, Sigg B, Melms A et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62: 156-162, 1997.
- 9) () 溝淵宗秀、北原健二、河合一重、他。眼筋型重症筋無力症に対するステロイド少量持続投与法。神経眼科 12 : 309-314, 1995.
- 10) () Komiyama A, Arai H, Kijima M et al. Extraocular muscle responses to high dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68: 214-217, 2000.
- 11) () Schumm F, Wietholter H, Faten-Moghadam A et al. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 332-337, 1985.
- 12) () 梁徳淳、中原数也、大野喜代志、他。眼筋型重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術の効果。日胸外会誌 37: 119-122, 1989.
- 13) () 小玉仁、吉田一郎、飯島哲夫、他。眼筋型重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術の効果。胸部外科 46: 1017-1020, 1993.

14)() Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 371-375, 1996.

15)() Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 62: 853-859, 1996.

16)() Roberts PF, Venuta F, Rendina E et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122: 562-568, 2001.

17)() Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C et al. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 235: 272-276, 1988.

18)() Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg* 47: 838-840, 1989.

・成人全身型重症筋無力症の治療方針

MG の治療には高いエビデンスを持つ治療はないが、胸腺摘除術、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、血液浄化療法、大量ガンマグロブリン静注療法などが、単独または種々組み合わせて用いられている。胸腺腫を有する例では年齢、重症度に関わらず胸腺摘除術が適応であるので、以下胸腺腫を伴わない例について述べる。この場合は重症度により治療法が選択される事が多い。

A. 全身型 原則的に胸腺摘除術を行う。ごく軽度な場合では胸腺摘除術を控えて行わない考え^{1,2)}もある。しかし、発症から胸腺摘除術までの期間が短いほうが予後が良いという報告³⁾があることから、特に画像検査で胸腺異常が疑われる例や、抗 AChR 抗体陽性例では、積極的に胸腺摘除術がすすめられる⁴⁾。中等症の全身型 MG では原則として胸腺摘除術を行う。術前に症状が不安定であることは術後増悪の危険因子であり、抗コリンエステラーゼ薬や血液浄化療法などを行ってできるだけ良い状態を得る必要がある¹⁾。なお、術前ステロイド投与については意見の一致を見ないが、術前にステロイドを導入し、患者の状態を良くすることによって術後増悪、特に術後クリーゼを防ぐことができる可能性がある²⁾。重症例、特に球症状や呼吸機能障害が目立つ例やクリーゼに陥った例では、通常血液浄化療法を行い、状態の改善を得てから胸腺摘除術を行う。しかし血液浄化療法は効果が短期かつ一過性なので、根治療法としてステロイドを加えることがしばしばである。

B. 胸腺摘除術後の治療 術後、症状の改善までには数ヶ月から数年を要するといわれており^{3),5)}、この間の ADL を改善し維持するための治療が必要であることが多い。血液浄化療法はほとんどの症例で有効だがその効果は短期間かつ一過性であり、最も広く用いられているのはステロイド療法である。多くは 1mg/kg/日か 2mg/kg/隔日で 2 - 3 ヶ月間の治療量を維持した後、再燃を防ぐため、PSL 5mg/月以下の割合で漸減する。多くは 2-3 年でステロイドを中止できるか、少量の維持量を必要とするまでになるが、少数ながらステロイド抵抗性、または依存性で、年余に渡りステロイドから離脱できない例もある。糖尿病、骨粗鬆症、肥満、高血圧、白内障、緑内障などの合併症を有するため、十分なステロイド投与が困難な例も存在する。そのような場合には免疫抑制薬を併用する必要があるが、特に最近保険適応となった tacrolimus は、他の免疫抑制薬にはない神経筋接合部に対する直接作用も考えられており⁸⁾、今後の検討が待たれる。

参考文献

- 1) () Keesey J. A Treatment Algorithm for Autoimmune Myasthenia in Adults. New York Acad Sci 1998; 841: 753- 767
- 2) (b) 服部孝道、川口直樹、根本有子ら． 本邦における重症筋無力症治療の現況 アンケート調査結果 ． 免疫性神経疾患に関する調査研究平成 13 年度総括・分担研究報告書 138-141,2002

- 3) () Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for Myasthenia gravis patients: A 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 853-9
- 4) () Vincent A, Palace J, Jones DH, et al. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357; 2122-28
- 5) () Lindberg C, Anderson O, Larsson S, et al. Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 323- 328
- 6) () 岩佐和夫ら 重症筋無力症における抗リアノジン受容体抗体と胸腺 . *日内会誌* 1998; 87: 655-663

・小児重症筋無力症の治療

小児においては胸腺摘除に伴い発育障害、免疫機能異常が懸念され、胸腺摘除には一般的には消極的である。小児 MG の治療戦略は成人例と同様に、抗コリンエステラーゼ薬・胸腺摘出・免疫抑制剤・血漿交換・大量 γ -グロブリン療法などで構成されている。Andrews (1) のアルゴリズムによれば、まず、抗コリンエステラーゼ薬少量から開始し、必要に応じ増量していく。眼筋型では効果が十分でない場合、プレドニゾロン(PSL)を中心に、タクロリムス(本邦での保険適応はないがアザチオプリン、シクロスポリン)などを併用する。更にメチルプレドニゾロンパルスを考慮する。全身型あるいは球症状を伴う場合は手術前に血漿交換あるいは大量 IVIg で症状を改善させてから、胸摘をおこなう。その後、PSL、更に効果が十分でなければ他の免疫抑制剤を併用する。PSL は 1-2mg/kg 隔日、朝 1 回投与し、難治例では 3mg/kg まで増量する。むろん初期増悪を避けるために漸増法が良い。Anlar (2) のものでは PSL に反応無い症例にだけ胸摘を施行する点が異なっている。Badurska ら(3)は 16 歳以下の初発全身型 MG 20 例に各種免疫抑制剤を 10-22 年使用し、効果が十分でなかった症例に cyclophosphamide 1.5-2.0mg/kg/日投与し、20 例中 14 例に著明な改善を得、cyclophosphamide が最も有効であったと報告している。胸摘の時期は 11 歳以下初発例では、その寛解に影響を及ぼさない(4)とされる。他方、12 歳以降初発の重症例では早期の胸摘を薦める意見もある(5)。12-18 歳(平均 13.7 歳)の MG、79 例(65 例は胸摘)を平均 7.7 年経過観察し、胸摘群では 60%、非胸摘群では 29%の寛解率との報告もある(6)。小児の MG 寛解率は成人症例と比べ高いことが知られている。特に小児眼筋型 MG の自然緩解率は良好である。全身型も含め 11 歳以前発症では 15 年後に 45%の寛解率を示し、12 - 15 歳の場合は 22%との報告もある(4)。

<まとめ>

11 歳以下発症例では抗コリンエステラーゼ薬、PSL で様子を見る。12 歳以降では成人 MG 同様 PSL に反応しない症例、全身型および球症状を伴う症例では胸摘を薦める。

参考文献

- 1) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann New Acad Sci* 841:789-802,1998
- 2) Anlar B. Juvenile myasthenia. *Pediatr Drugs* 2:161-169,2000
- 3) [III] Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 151:215-217,1992
- 4) [IIb] Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 13:504-510,1983
- 5) [IIb] Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 44:1208-1214,1994

6) [III] 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* 244:515-520,1997

・高齢者の治療方針

日本では、高齢者人口の増加に伴い高齢発症の MG も増加することが予想され 1)、その治療は重要な課題である。

1975 年に行われた高齢発症 MG20 例の剖検では、患者胸腺に病理学的変化がほとんど見当たらなかったため、60 歳以上の手術適応には慎重であるべきとされた 2)。その後、手術侵襲、患者の余命と手術の効果が現れるまでの期間、高齢者は薬物療法に良い反応を示すなどの理由から、50 70 歳以上の例では薬物療法が優先して行われ、そのうちの難治例にのみ手術が検討されてきた 3)。しかし最近では、60 歳以上の高齢発症でも、胸腺摘除術後の予後は若年発症と差がないという報告や 1)、4)、寛解率ではやや劣るものの十分安全・効果的であるとする報告 5)もある。今後、高齢発症 MG の免疫学的特徴を明らかにする必要があるが 6)、個々の患者について全身状態や環境を考慮しながら、高齢発症例においても胸腺摘除術は治療法の 1 つとして十分検討される必要がある。

その他、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイドなどの薬物治療や、クリーゼへの対応などは若年発症の MG と基本的には同様であるが、高齢者では合併症が多く、注意が必要である。ステロイドによる白内障、骨粗鬆症、易感染性などの副作用は特に高齢者に出現しやすく 7)、状態によっては薬容量の減量や、こまめな副作用のチェックが必要である。

参考文献

- 1) 内野 誠、原 暁生、笹本奈緒ら .当科で経験した重症筋無力症 114 例の臨床解析 - 老齡発症重症筋無力症の増加の実態と拡大胸腺摘手術の有効性の検討を中心に - 神治 2000, 17: 355- 359,
- 2) Perlo VP, Arnason B, Castleman B. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1975; 25: 294- 295,
- 3) Douglas JL. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 40: 1828-1829, 1990
- 4) Matsuzaki Y, Yomita M, Shibata K, et al. Influence of age on extend thymectomy as a treatment for myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 4: 192-195, 1998
- 5) Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 67: 1563- 7, 1999
- 6) Aarli JA. Late- onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 56: 25- 7, 1999
- 7) Donaldson DH, Ansher M, Horan S, et al. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 40: 786-790, 1990

. Sero-negative MG の治療方針

MG の診断に重要な検査法である血清結合型抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体測定法により、陽性 (sero-positive) と陰性 (sero-negative) の 2 群に分けられる。一般的に、眼筋型の約 50%、全身型の約 20%では sero-negative である 1,2,3)。Sero-negative の解釈としては、一つは、抗 AChR 抗体は存在するが検出感度以下である場合、もう一つは、AChR 以外の標的抗原があり、それに対する自己抗体が神経筋接合部の障害を引き起こしていることが推察される。2001 年、Hoch らは、運動終板に存在する筋特異的チロシンキナーゼ (muscle specific tyrosine kinase, MuSK) 蛋白を sero-negative MG の標的抗原と考え、抗体測定を行った 4)。その結果、sero-negative 全身型 MG 患者の 70%で抗 MuSK 抗体が検出されたと報告し、話題となっている。もう一つの検査法として、神経筋接合部生検が有用である 5)。この方法では、運動終板に対する自己抗体と電子顕微鏡による形態学的破壊像を証明できるが、その抗体が抗 AChR 抗体か抗 MuSK 抗体かの区別は出来ない。これらの検査ができない場合は、テンシロン試験や電気生理学的検査を繰り返し行い、その再現性を確認することが sero-negative の診断に重要である。以下に、眼筋型と全身型に分けてその治療法を概説する。

(1) 眼筋型では、sero-positive と臨床的には区別がつかない。原則的に、胸腺摘除術は行わないので、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド薬、そして、免疫抑制薬を単独または組み合わせて治療する。

(2) 全身型の臨床的特徴は、胸腺腫の合併がほとんどなく、さらには、胸腺過形成の比率も sero-positive 患者と比べると低いことである 6)。Sero-negative 全身型 MG 患者は血漿交換やステロイド療法に良く反応し 7)、患者 IgG を動物に投与すると疾患移送が可能であることより 8,9)、自己抗体病と考えられている。恐らく、検出感度以下の抗 AChR 抗体や抗 MuSK 抗体がその病態に関与していると考えられている。また、抗 MuSK 抗体は胸腺腫例では陰性である 4)。以上の知見より、sero-negative 全身型 MG 患者に対する胸腺摘除術を推奨するエビデンスは無く、第一選択として胸腺摘除術を推奨することはできない。現時点の治療方針としては、可能であれば血漿交換を行い MG 症状の改善 (自己抗体病) を確認し、ステロイド薬や免疫抑制薬による内科的治療に進むべきと考えられるが、今後の検討が待たれる。

参考文献

- 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 , 227-245, 1988
- 2) Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody:a distinct disease entity. Lancet i:116, 1986

- 3) Drachman DB. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 330:1797, 1994
- 4) 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.* 7:365-368, 2001
- 5) Tsujihata M, Yoshimura T, Satoh A, et al. Diagnostic significance of IgG, C3, and C9 at the limb muscle motor endplate in minimal myasthenia gravis. *Neurology* 39:1359, 1989
- 6) Verma PK, Oger J. Seronegative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. *Neurology* 42:586, 1992
- 7) Newsom-Davis J, Willcox N, Schluep M et al. Immunological heterogeneity and cellular mechanisms in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 505:12, 1987
- 8) Takeo G, Motomura M, Matuso H et al. Effect of myasthenic IgG on degradation of junctional acetylcholine receptor. *Muscle Nerve* 16:840, 1993
- 9) Burgers J, Vincent A, Molenaar P et al. Passive transfer to seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 17:1393, 1994

． クリーゼの治療方針

クリーゼの治療においてエビデンスを持つ治療法はないので、ここでは専門家の意見・経験 1-7)をもとにまとめる。

クリーゼとは全身型 MG 症例が嚥下障害、構音障害などの球麻痺症状や呼吸症状が急激に増悪し、全身の筋力低下・呼吸不全に至った状態をいい、緊急処置が必要となる。クリーゼには、筋無力症が悪化した筋無力症クリーゼと抗コリンエステラーゼ薬過剰によるコリン作動性クリーゼがある。しかし、臨床的には両者の判別が難しく、また両者が混在する場合もあるが、治療方針に違いがないため以下一括して記述する。なお、本邦においてクリーゼを経験する MG 患者の割合は 10.9%、14.8%と報告されている 8,9)。

(1) 気道確保（気管内挿管、気管切開）：MG のクリーゼにおいて呼吸筋力低下や易疲労性が急速に回復することは期待しにくく、むしろ急激に悪化することがあるため、発症早期に気管内挿管・人工呼吸器管理を施行する必要がある。気管内挿管の目安としては肺活量が体重あたり 15ml/kg 未満であるとされる。また、肺胞の虚脱や無気肺の発症を予防する目的で陽圧換気が推奨されている。

(2) その他の全身管理：循環動態、栄養管理、感染症対策など

(3) 抗コリンエステラーゼ薬の wash out：クリーゼ下では抗コリンエステラーゼ薬は分泌過多などの副作用のため全身管理を困難にする一方、治療効果を得にくいいため中止する。

(4) 誘因の除去：感染、過労、抗コリンエステラーゼ薬増量、ステロイドの急速な減量、MG 禁忌薬剤の導入、（胸腺摘除を含む）手術ストレスなどがクリーゼを来たす誘因となる。最も多い誘因は感染であり、その多くが気道感染である。排除可能な誘因があれば、その排除が必要であり、また誘因を避けるための患者教育が大変重要である。なお抗コリン作用、筋弛緩作用や免疫修飾などにより MG 症状を悪化させうる薬剤は数多く、使用にあたっては十分な注意が必要である。キニーネ、キニジン、プロカインアミド、リドカイン、アミノグリコシド系抗生物質、ポリペプチド系抗生物質、モルヒネ、バルビツール酸、精神安定剤、睡眠導入剤、D-penicillamine、ボツリヌス毒素、ヨード剤などが MG 症状を悪化し得る薬剤として知られ、抗不整脈薬であるシベンゾリンによるクリーゼ発症の報告もある 10)。またインターフェロン α は MG 症状の悪化にとどまらず、投与中止後にもクリーゼまで進展した例が報告されている 11)。

(5) 対症療法：血液浄化療法は治療効果が早期に期待されるため施行される。しかし、治療効果は一過性であり、リバウンドを来たす可能性があるため根治療法としての免疫治療と併用されることが多い。また小児や老人、あるいは全身状態が不良な患者には施行しにくく、その際には免疫グロブリン大量静注療法を検討すべきであるが本邦においては保険適応がない。なお、血液浄化療法は健康保険上、月 7 回を上限として 3 ヶ月間施行可能である。また、抗コリンエステラーゼ薬を再投与する場合は少量からスタートするのが一般的である。

(6) 精神面：患者の不安の軽減と闘病意欲の維持に努める。

(7) 今後の根治療法の再検討：対症療法による筋無力症状の良好なコントロールが得られている間に根治療法を導入する必要がある。ステロイドが治療の中心になるが、導入にあたっては初期増悪の発現に留意する。しかし、血液浄化療法により筋無力症状のコントロールが良好であり、感染症増悪が懸念されない状況であればステロイド大量投与からの導入が可能であることが多い。ステロイドパルス療法は MG 症状の早期回復を得ることが期待される。

文献

- 1) 服部孝道、川口直樹 重症筋無力症（免疫性神経疾患に関する調査研究班）. 難病の診断と治療指針（疾病対策研究会編集）. 25-32, 六法出版社, 東京, 2001
- 2) 高守正治 重症筋無力症. 内科治療のグローバルスタンダード . 臨床医増刊号 . 2000;26:83-86
- 3) 若田宣雄 重症筋無力症とクリーゼ. Mebio 19:16-19,2002
- 4) Bedlack RS, Sanders DB. How to handle myasthenic crisis. Postgraduate Medicine 107: 211-222,2000
- 5) Thomas CE, Mayer SA, Gunger Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 48:1253-1260,1997
- 6) Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. 48(Suppl 5):70-75S,1997
- 7) Chua HC, Lew TWK, Ng PY , et al. Advances in neurointensive care. Ann Acad Med Singapore 30:300-309,2001
- 8) 服部孝道、川口直樹、根本有子ら 本邦における重症筋無力症治療の現況 アンケート調査結果 . 厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）免疫性神経疾患に関する調査研究平成 13 年度総括・分担研究報告書 138-141, 2002
- 9) 高守正治 重症筋無力症疫学調査報告 . 昭和 62 年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班報告書 227-245, 1987
- 10) Similowski T, Straus C, Attali V, et al. Neuromuscular blockade with acute respiratory failure in a patient receiving cibenzoline. Thorax 52:582-584, 1997
- 11) 小西哲郎 C 型慢性肝炎にアルファ・インターフェロンを投与後、クリーゼに陥った重症筋無力症の一例 . 臨床神経 36: 980-985, 1996

主要文献の内容

病因・病態・疫学・診断など

7) Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis : a long term follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52; 1121-1127,1989

(case series) 1925 - 1965 年にアムステルダムに住んでいた MG 患者 73 例を調査。87%の症例で初めの 7 年に最も症状が強く、18 例が MG のため発症 3 年以内に死亡、うち 8 例が胸腺腫を有した。観察期間の最後の時点(1985 年)では自然寛解は 22%、18%は著明改善、(3/13 例はステロイド使用)、16%はやや改善、16%は不変、2/73 例(0.67%)は悪化。眼症状のみで発症した 35 例のうち 2 年以内に 12 例が、3 例は 10~22 年の間に全身型に移行した。発症初期の死亡例を除けば、非胸腺腫群での予後に年齢による差は認められなかった。胸腺腫を有する群では予後は悪い。ほとんどの患者は抗 ChE 薬のみで治療されているので、自然経過として報告している。

眼筋型 MG の治療指針

() Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscular Disorders 2001, 11: 208-216.

Review

要旨：一貫して眼筋型は MG の 15%。眼筋型 MG の多くは、発症後 2 年以内に全身型へ移行する。隔日投与の PRED は有効であるが、長期にわたると副作用が問題となる。PRED 抵抗あるいは大量を要する場合は全身型と同じやり方での AZA の併用が勧められる。PRED や免疫抑制剤は全身型への移行を抑えるが、発症間もない症状の強い症例に限定すべきで、全身型への移行の頻度の低い長期眼筋型は最小必要量で治療。胸腺摘出は議論のあるところで、初期から症状の強い症例に限るべき。

() Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis: response to long term immunosuppressive treatment. JNNP 1997, 62: 156-162

Case series

要旨：78 例の眼筋型 MG(0.5~58.3 年、平均 8.3 年)の retrospective analysis。54 例(69%)は外眼筋に限局し、24 例(31%)は全身型に移行；50%は 2 年以内、75%は 4 年以内に移行。軽い症状、正常な連続神経刺激テスト、正常あるいは低値の抗体価は全身型に移行しにくい。PRED and/or AZA の免疫抑制剤の治療を受けた患者群では全身型への移行は(6/50、12%)受けなかった患者群(18/28、64%)に比べて有意に少なかった。結論：眼筋型 MG の予後は良好。短期の PRED や長期の AZA が多くの患者を寛解にもたらす。これまで言われてきた眼筋型 MG の全身型への移行率(50~70%)に比べて今回の患者群では少なかった。初期の免

疫抑制剤投与が一部関与していると考えられた。胸腺摘出例(12例)の予後良好(6例寛解、4例改善、2例は全身型へ進展)であったが、11例は免疫抑制剤を併用しており免疫抑制剤単独を凌駕するほどではなかった。

() Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 1996, 53: 802-804.

Retrospective clinical analysis

要旨：32例の眼筋型MGにPRED使用し2年以上観察した。PREDは最高40-80mg/dayで開始し、4-6週で減量中止。6例は隔日2.5-20mg服用中。29例に見られた正中視での複視と26例に見られた下方視での複視は2年後には21例で消失。2年間で3例が全身型へ移行。抗体価上昇や電気生理異常から、悪化を予想することはできなかった。中等量の連日PREDで少量の隔日PREDで、眼筋型MGの複視のコントロールができる。2年内の全身型への移行を9.4%に抑えられる(40%といわれているのと比べて)。PREDは外眼筋機能が正常化しなくても有用な治療である。

() Schumm F, Wietholter H, Faten-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. JNNP 1985, 48: 332-337.

Retrospective clinical analysis

要旨：18例の眼筋型の胸腺摘出を施行。胸腺腫疑い、抗コ剤抵抗性、免疫抑制剤使用後の悪化が適応。術前期間は平均40ヶ月で術後は平均26ヶ月。術前後での死亡例なし。全例胸腺異常(胸腺腫1例、persistent thymus 4例、過形成13例)。組織異常は通常全身型MGと同じ。術後80%の症例が術前のスコアの70%に改善。3例は完全寛解。高度の眼筋症状を示す1例を除き全身型への移行例なし。残り15例は1例を除き症状は軽い。抗体価は術前以下となった。胸腺摘出適応の明確な基準は示せなかった。これらの結果と病因としての胸腺の役割から、眼筋型でも胸腺摘出は考慮すべきである。

() Barton JJS, Fouladvand M. Ocular aspect of myasthenia gravis. Seminars in Neurology 2000, 20: 7-20.

Review

要旨：診断と治療。治療では抗コ剤とPRED、AZAの免疫抑制剤。50から70%の眼筋型が全身型へ移行するがPREDやAZAはこの全身型への移行を75%抑える報告がある。眼筋型での胸腺摘出術の役割は不明。

() Tackenberg B, Hemmer B, Oertel WH, Sommer N. Immunosuppressive treatment of ocular myasthenia gravis. BioDrugs 2001, 15: 369-378.

Review (Therapy in Practice)

() 梁徳淳、中原数也、大野喜代志、橋本純平、前田元、三好新一郎、松村晃秀、水田隆俊、明石章則、川島康生。眼筋型重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術の効果。日胸外会誌 1989, 37: 119-122.

Case series

要旨：14 例（27-55 才）の眼筋型 MG の拡大胸腺摘出術効果を検討した。寛解 9 例、改善 3 例、不変 2 例で全身型への進展例はなかった。191 例の全身型と比べて術後 1 年目の寛解率 50% は有意に高かった。9 例の寛解例は非寛解例に比べて術前の有症期間が短かく、全例術前期間は 2 年以内であった。胸腺腫は 4 例見られた。眼筋型でも早期に拡大胸腺摘出術を施行することで、術後良好な成績が得られる。

() 小玉仁、吉田一郎、飯島哲夫、石川進、大滝章男、大谷嘉巳、市川秀昭、高橋徹、相崎雅弘、森下靖雄。眼筋型重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術の効果。胸部外科 1993, 46: 1017-1020.

Case series

要旨：眼筋型 MG 13 例のうち内科治療に抵抗の 9 例（発症 13-69 才、28-74 才）に拡大胸腺摘出術を施行、手術例の方が保存療法 4 例（発症 9-69 才、24-76 才）に比べて改善寛解率が高く、成人眼筋型 MG には積極的に拡大胸腺摘出術を施行すべきである。手術群に 3 例（うち 1 例は悪性）に胸腺腫、保存療法の 1 例に胸腺腫があった。

() Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, Tanaka Y, Ishiguro K, Fukuda M, Hara H, Mori T. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 371-375.

Case series

要旨：眼筋型 MG 22 例の胸腺摘出の長期効果を検討した。寛解率は年余に増大（3 年で 11.8%、10 年で 33.3%）。寛解に関する因子では手術までの期間が短いと早く寛解に至った。22 例中 1 例（4.5%）が全身型へ進展した。眼筋型でも全身型で言われているように手術までの期間が短い程寛解に至り易いと結論した。

() Roberts PF, Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Coloni GF, Follette DM, Richman DP, Benfield JR. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001; 122: 562-568.

Case series

要旨：1970 から 1998 までの胸腺摘出術を施行した眼筋型 MG の follow-up study。61 例（平均年齢 37 才、14-73 才）が平均 9 年（0.5-29 年）経過観察。胸腺腫は 12 例、transsternal は 55 例、transcervical は 6 例。結果：寛解 31 例（51%）、改善 12 例（20%）、不変 16 例（26%）。

悪化 2 例（1 例は術後死亡）。術前期間（平均 9.5 ヶ月）、年齢、胸腺腫の有無と予後との関連なし。眼筋型 MG において 70%が寛解あるいは改善（胸腺腫例では 67%が寛解または改善）を示し有効な治療法であると結論。

() Oosterhuis HJ. Observation of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann NY Acad Sci*, 1981; 377: 678-690.

Case series (Cohort study)

要旨：発症 3 年後の眼筋型 43 例中 12 例（28%）が自然寛解で、より高齢者、男性に多い。

() Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol*, 1988; 235: 272-276.

Case series

要旨：眼筋型 MG 48 例。テンシロン陽性は 46 例（95%）。連続刺激陽性は 24 例（50%）。抗体陽性 44 例中 20 例（45.5%）。胸腺摘出は 22 例（3 例は胸腺腫）。治療なしの 4 例（8%）は良好な結果。抗コ剤は 19/48（40%）に有効。ステロイド剤は 14/18（78%）に有効。

() Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT, Rheinlander HF, Johnson H, Schrader JB, et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg*, 1989; 47: 38-40.

Case series

要旨：52 例の経胸骨胸腺摘出術施行のフォロー（1 例は術後死亡）。術後改善したのは、51 例中眼筋型は 3/11、A は 16/25、B は 13/15。眼筋型は寛解が 1 例、改善が 2 例で胸腺腫例なし。進行した全身型には摘出術は有効であるが、眼筋型の大部分は胸腺摘出は有効でなかった。

() Lanska DJ. Indication for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*, 1990; 40: 1828-1829.

Opinion

要旨：56 名の MG を専門とする神経内科専門医師（board certified）に MG における胸腺摘出術の適応について調査した。胸腺腫患者は全員手術適応と判断。胸腺腫のない全身型の MG の場合は、年齢・重症度・薬物に対する反応・罹病期間で手術適応を判断する医師が多い。32 名は 50 ~ 70（平均 60）以上は手術しない。理由は 高齢者は手術による死亡率が高い、経験的に高齢者は若年者より薬物に反応する、 高齢者の残された短い人生のため治療効果が反映されることがある、 経験的に高齢者には手術していない。多くの医師は、眼筋型 MG

は自然寛解があり、薬物で改善しやすいため、眼筋型 MG は胸腺摘出の適応にはならないとしている。さらに幾人かは、侵襲的な手術療法を是認するほどの臨床的な不自由さが眼筋型 MG にはみられないことを理由にしている。一方、7名の医師は、不自由さや抗コ剤に反応しない特例には手術をすすめている。

() Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg*, 1996; 62: 853-859.

Case series

要旨：拡大胸腺摘出術を行なった 375 例（非胸腺腫 286 例、胸腺腫 89 例）の MG のフォロー。胸腺腫が無いこと、若年であること、胸腺摘出まで短いことが予後良好と関連。眼筋型にも有効。術前ステロイドは予後には無関係。

() Oosterhuis, HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *JNNP* 1989; 52: 1121-1127

Case series

要旨：73 例の MG の長期経過観察。1961 - 1965 での MG の年間発生率は 3.1、有病率は百万人で 53 人であった。87%の患者が、発症から 7 年以内に最重症を来たず。18 例（29%）が死亡し、うち 8 例は胸腺腫。1985 の最終時点で、16（22%）が寛解、13（18%）が著明改善、12（16%）が改善、12（16%）が不変で 2 例が悪化。1926-65 のアムステルダムの MG の最終結果では眼筋型は 3/11 が寛解。

() Agius MA. Treatment of ocular myasthenia with corticosteroids. *Yes. Arch Neurol*, 2000; 57: 750-751.

Opinion

要旨：眼筋型（外眼筋と眼瞼挙上筋のみ）MG は全身型 MG の軽症のサブタイプと考えられている。眼筋型 MG の半数に四肢筋での神経連続刺激による減衰が見られ、多くに眼筋発症の MG は 1 年以内に全身症状を出す。ステロイドを含めた免疫抑制剤は眼筋型にはよく使用されており、subclinical の全身型 MG にも使われる。より重症に進展することを防ぐ。胸腺摘出術はステロイド等に比べ less potential であり、免疫療法が第一選択となる。小児や高齢者はステロイドの副作用が問題になるので、high-risk の患者には、胸腺摘出・PE・IVIg がステロイドに変わる。

() Kaminski HJ, Daroff RB. Treatment of ocular myasthenia. Steroids only when compelled. *Arch Neurol*, 2000; 57: 752-753.

Opinion

要旨：MG の治療の最初は抗コ剤で MG の半数は改善する。眼筋症状は眼鏡の工夫や眼瞼を挙上することで改善させられる。眼筋型にはステロイドが効かないことがある。著者の実感と同じく、眼筋型は全身型に比べステロイドが効きにくいという報告がある。ステロイドの副作用、眼筋型の 10% は自然寛解がある、ステロイド等の免疫抑制剤が眼筋型の全身型への進展を抑制するかどうかは今後の検討必要。著者は限られた症例のみにステロイド使用している。美容上問題がある若い女性、眼鏡やテープでうまくいかない、両側の強い眼筋麻痺や両側の眼瞼下垂で ADL が高度に障害されている等以外はステロイドの使用はひかえるべきと考える。

() 溝淵宗秀、北原健二、河合一重、敷島敬悟、大野卓治。眼筋型重症筋無力症に対するステロイド少量持続投与方法。神経眼科、12：309-314、1995。

Case series

要旨：眼筋型 9 例に少量 (10mg/日、1 例は 30mg/日) PRED で改善。PRED 離脱は 3 例でいずれも若年者。2/9 に再燃が見られ PRED の早すぎた減量が原因。うち 1 例は抗体価の上昇が見られた。

() Komiyama A, Arai H, Kijima M, Hirayama K. Extraocular muscle responses to high dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000; 68: 214-217.

Case series

要旨：3 例の全身型と 3 例の眼筋型 MG にメチルプレドニゾロン 30mg/kg/day(最大 1g/day) を 3 日連続を 3~4 回繰り返す。全身型 2 例は一過性に症状悪化の後改善。眼筋型 2 例は最初のパルスの 1.5~5 時間の一過性の眼瞼下垂や眼球運動の改善が見られ、1 例が軽度の悪化を伴った。パルスを繰り返したあと全身型および眼筋型全例が改善した。眼筋型の 1 例に、胸腺腫があり摘出を行なった。

() Bever CT Jr, Aquino AV, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. 1983; Ann Neurol, 14: 516-519.

Case series

要旨：retrospective study で 108 例の眼筋型の予後を検討。眼筋症状に限局する期間が長いほど全身型への移行はなくなる。2 年以上眼筋に限局した場合はたった 9 例 (15%) しか全身型へ移行しなかった。高齢に発症すると筋無力による呼吸クリーゼや死亡のリスクが高くなる。若年発症するほど良好な予後を示す。全身クラレテストや連続刺激の反応の程度は予後判定には役立たない。

() Fisher KC, Schwartzman RJ. Oral corticosteroids in the treatment of ocular myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci, 1976; 274: 652-658.

Case series

要旨：抗コ剤で改善しない眼筋型 MG 11 例に PRED 使用。隔日 25～100mg でスタート。11 例中 10 例が改善が維持された。症状の改善を維持できなかった 1 例は、PRED の 2 週間の投与で改善したが胃ポリープの手術のため PRED が中断された症例である。

小児 MG の治療方針

1) [総説] Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann New Acad Sci 841:789-802,1998

文献的に 20 歳以下で発症した MG115 例を分析した。抗コリンエステラーゼ薬は pyridostigmine 1mg/kg, 4-6 時間おきに使用する。短期的免疫変化を与えるものとして血漿交換は 7 歳以下では全身麻酔下にカテーテルを挿入し, 5 - 6 容量の交換を 8-10 日施行する。大量 IVIg は標準投与量は 2g/kg であるが, 400mg/kg, 5 日以上静注し, 70%に効果が認められる。胸摘は小児, 思春期の全身型あるいは球症状を伴う症例で完全寛解 11-75%, 改善 57-95% であった。思春期の胸摘効果に関しては思春期前では非胸摘群と変わりなかったが, 思春期あるいは思春期以降の胸摘群は非胸摘群と比べ, 改善率は良い。PSL の効果は 10-61%で, 成人例の 80%と比べ低い。通常 1-2mg/kg で, 最大 60-80mg/日使用される。MPSL パルスは 1g/(1.73m²)/日, 5 日間施行される。アザチオプリン は 0.5mg から始め 2mg/kg/日投与する。シクロスポリンは 5mg/kg/日使用する。シクロフォスファミドは少数例で良い成績を上げている。

2) [総説] Anlar B. Juvenile myasthenia. Pediatr Drugs 2:161-169,2000

若年発症 MG についての総説で, 各薬剤の使用量, アルゴリズムについて書かれている。

3) [III] Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. Eur J Pediatr 151:215-217,1992

発症年齢 16 歳以下の MG 20 例, 13 例は呼吸困難を伴う重症例, 7 例は球麻痺を伴っている。10-22 年間各種免疫抑制剤を単独, 併用し効果の得られなかった症例に AZA・PSL・MPSL・cyclophosphamide を追加し, その改善度を検討した結果, cyclophosphamide が最も有効であった。

4) [IIb] Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. Ann Neurol 13:504-510,1983

149 例の若年発症 MG を 4-40 年平均 17 年間, 他に先天性 MG 9 例を観察した。85 例 (57%) は重症なため胸摘を受けた。若年 MG の自然寛解は 22.4/1000 人/年間であった, 胸摘後 1 年目の寛解は 260/1000 人, 2 年目 95/1000 人であった。球症状を伴う重症 MG では 12-16 歳の胸摘は早期の方が寛解率が良い。合併症はてんかん, 糖尿病, RA, 喘息, 甲状腺疾患であった。

5) [Iib] Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 44:1208-1214,1994

115 例の若年 MG について種々の点について検討した。白人の思春期前の発症率は低く、性差はない。思春期あるいは思春期以降女性の発症は増加する、思春期以降の男性例では女性例と比べ、症状が軽い ($p < 0.05$)。思春期前発症例では自然寛解 40% ($p < 0.001$)、10 年後 MG の活動性は低い ($p = 0.05$)。早く胸摘施行した群で寛解率はよい ($p = 0.03$)。黒人の場合もほぼ同じ結果であった。

6) [III] 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* 244:515-520,1997
79 例の若年 MG, 発症平均 13.7 歳, 平均 7.7 年間観察した。65 例(82%)は胸摘した。14 例は AZA(2-3mg/kg), PSL(60mg/日)と抗コリンエステラーゼ薬併用, 27 例は AZA と抗コリンエステラーゼ薬。1 例は AZA のみ, 22 例は抗コリンエステラーゼ薬のみ使用。胸摘群の寛解率は 60%で, 非胸摘群では 29%であった。若年発症 MG 治療は胸摘・免疫抑制剤で十分な効果がある。

抗コリンエステラーゼ薬

1) [III] Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934;1200-1201
56 歳女性。球麻痺を含む全身型 MG。Physostigmine 20mgIM で 4-5 時間有効。

2) [III] Walker MB. Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. *Proceed Royal Soci Med* 1935;XXVIII,448:759-760

40 歳女性。MG に対する prostigmin 投与で効果がみられた 1 例報告。

3) [III] Osserman KE, Genkins G. Critical reappraisal of the use of edrophonium (tensilon) chloride test in myasthenia gravis and significance of clinical classification. *Ann NY Acad Sci* 1966; 35:312-326

1950-1951 年にかき edrophonium chloride test(tensilon test)の有用性について検討がなされた。

Edrophonium chloride test を 25000 回おこない、その有用性が判明した。

10mg を MG を疑う 2000 例に投与し、730 例以上で診断ができた。EC 投与は 90-95%に診断価値があった。抗コリンエステラーゼ薬の決定には EC-test を用いるの良。軽症例では重要ではないが、重症例では有用で効果がなくなる頃におこない、効果が顕著であれば、更に経口抗コリンエステラーゼ薬を追加する。Brittle type ではあまり頻回に EC-test をおこなうと cholinergic な反応を起こすので、4-5 時間に 1 回とする。

[血中濃度]

4) Davison SC, Hyman NM, Dehghan A, Chan K. The relationship of plasma levels of pyridostigmine to clinical effect in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:1141-1145

19例のMG(pyridostigmine 60-1080mg/day 投与中)で、血中濃度と筋力の関係を調べた。9例中5例で正の相関を認めたが、そのうち2例のみが $P < 0.05$ で有意差を認めた。

5) Maquilonius SM, Eckernas SA, Hartvig P, Lindstrom B, Osterman PO, Stalberg E. Clinical pharmacology of pyridostigmine and neostigmine in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:929-935

最も効果がある血中濃度は pyridostigmine 30-60ng/ml, neostigmine 5-15ng/ml.

6) Milner-Brown HS, Mellenthin MA, Sharma ML, Miller RG. Quantitative correlation between the time course of plasma pyridostigmine levels and neuromuscular function in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:838-842

抗コリンエステラーゼ剤はMGの第一選択剤ではあるが、他覚的用量設定の目安が無い。すなわち pyridostigmine 血中濃度と治療効果とを他覚的に決定するデータはない。5例は中等度、5例は重症全身型MGに、血中濃度測定12時間前に pyridostigmine を投与した。5例は pyridostigmine 120mg 投与で最高値は 66-125ng/ml であった。7例は血中 pyridostigmine 濃度と神経筋機能の改善度とは相関があった。8例で2時間で血中 pyridostigmine レベルがピークに達した時、神経筋機能は最も高かった ($P < 0.005$)。

これらの結果は、pyridostigmine による治療効果の経過は血漿中の濃度による。神経筋機能の多くの臨床生理学的パラメータ決定は個々の症例の他覚的治療効果判定による。

7) Cohan SL, Dretchen KL, Neal A. Malabsorption of pyridostigmine in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1977;27:299-301

Pyridostigmine 投与中の control 不良のMG4例について、その血中濃度を検討した。これらの患者の血中濃度は well control の患者と比べ低かった。IVで投与すると血中濃度は上昇し、筋力は改善した。更に IV 投与すると pyridostigmine の低下率は正常人対照、well controlled 患者と変らなかつた。これらは経口 pyridostigmine で十分血中濃度があがらないのは、薬剤の組織取込み率・分解・排泄の増加というより、吸収不全と考えられた。

8) [実験データ] Hudson CS, Rash JE, Tiedtand TN, Albuquerque EX. Neostigmine-induced alterations at the mammalian neuromuscular junction. II. Ultrastructure. *J Phrma Exper Therap* 1978;205:341-356

ラットに neostigmine を皮下注射した。

Neostigmine 治療による後シナプス変性は neostigmine のシナプス前、あるいは後に対する直接作用ではなく、シナプスの過剰な活動増加のようにみえる。筋原性変化がみられたのは長期間 neostigmine 使用による可能性は否定できない。

9) [実験データ] Tiedtand TN, Albuquerque EX, Hudson CS, Rash JE. Neostigmine-induced alterations at the mammalian neuromuscular junction. I. muscle contraction and electrophysiology. *J Phrma Exper Therap* 1978;205:326-339

ラットの長趾伸筋に neostigmine を単回あるいは連続投与した。治療必要量はラットの神経筋接合部に生理的、電顕的に有害な影響を与える。これらの変化は家兎やヒトのものと同じではないが、ヒト

MG でみられる変化の原因であろう。

10)[実験データ] Patten BM, Oliver KL, Engel WK. Adverse interaction between steroid hormones and anticholinesterase drugs. *Neurology* 1974;24:442-449

ラットの神経筋標本でステロイドは抗コリンエステラーゼ薬の効果を阻害する、即ち、同量の抗コリンエステラーゼ薬ではステロイドを使用すると効果がなくなる。この結果はほ乳類の神経-筋標本ではステロイドホルモンは抗コリンエステラーゼ薬に対して悪い方向に働く。この著明な悪影響はステロイド+抗コリンエステラーゼ薬がステロイド単独と同様効果がない症例がある理由であるかも知れない。

11)[IV] Munsat TL. Anticholinesterase abuse in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1984;64:5-10

臨床的毒性について: クリ-ゼに陥った患者で、薬剤を中止し(7-8日の drug holiday)、数日間人工呼吸管理とした後、抗コリンエステラーゼ薬の効果が戻ってくるが、さらに大量に必要となることがある。これは抗コリンエステラーゼ薬の cholinergic toxicity による。時にはこのような患者は抗コリンエステラーゼ薬に対して反応しなくなる。そして、その感受性は7日ほど抗コリンエステラーゼ薬を中止することにより改善する。

実験的毒性:

(1) 電気生理学的事実-ラットに neostigmine 0.4-1mg/kg/day, 1-4ヶ月投与すると MEPP が29%以上低下する。同様に end-plate potential も低下する。薬理的にグアニジンによる ACh 放出も障害される。20HZ の刺激で ACh 放出を50%低下させ、回復に投薬終了後5日間を要する。これは -ブンガロトキシン結合により受容体数の50%低下を示している。このような状態が続くと神経終末は破壊される。この脱感作は受容体蛋白の構造上の変化によるのかもしれない。ACh それ自体も CHAT 産生を抑制する。

(2)形態的变化- 接合部のひだは赤筋で29%, 白筋で10%減少し、単調となる。運動神経終末はMGでみられるような sprouting を起こす。筋線維の破壊も観察されている。

(3) 電鍵的観察-抗コリンエステラーゼ薬暴露動物の電顕所見は未治療のMG患者のそれと似ている。Post-synaptic fold は単調となり、ACh-R の数も減少する。MGでみられる脱神経所見は抗コリンエステラーゼ薬の慢性中毒によるかもしれない。

これらを総合すると(1) 抗コリンエステラーゼ薬はMGの筋力低下には良い影響を与えるが、大量長期投与は症状の改善が低下する。(2) 筋力低下を伴う症状の悪化は運動終末や運動終盤を含む、神経筋接合部の障害である。(3) この慢性中毒は電気生理学的、形態的、薬理的に抗コリンエステラーゼ薬中止により改善する。(4) よれゆえ抗コリンエステラーゼ薬使用にあたり、注意深く、少量を、ときに drug holiday を交え使用するべきである。

12)[III] Arsura EL, Brunner NG, Namba T, Grob D. Adverse cardiovascular effects of anticholinesterase medication. *Am J Med Sci* 1987;293:18-23

抗コリンエステラーゼ薬を使用し、低血圧発作が起こった12例についての報告。9例に洞性徐脈(20beats/min), 接合部徐脈, AVブロックが起こり、2例で発作性洞頻脈があり、すべての患者に失神発作或はそれに近い発作を起こしていた。

13)[III] Niesen CE, Shah NS. Pyridostigmine-induced microcephaly. *Neurology* 54:1873-1874,2000

Pyridostigmine 1500-3000mg/日服用中の妊婦から、小頭症児が生まれた。Cholinergic pathway は中枢神経系の発達に重要な影響をもっており、通常 600mg/日以下の投与量では安全で、dose dependent であろうと考察している。

胸腺摘除

- [1] Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al.
Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed.
Ann Surg 110:544-561, 1939
- [2] Blalock A.
Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of twenty cases.
J Thorac Surg 13:316-339, 1944
- [3] Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al
Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review.
Ann Thorac Surg. 62(3):853-859, 1996
- [4] 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,227-245, 1988
- [5] Bril V, Kojic J, Dhanani A.
The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma.
Neurology. 51(4):1198-1200, 1998
- [6] Monden Y, Nakahara K, Nanjo S, et al
Invasive thymoma with myasthenia gravis.
Cancer, 54:2513-2518, 1984
- [7] 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. 55:7-15, 2000
- [8] III (cohort study) Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al.
Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:78-83, 1998
- 西デンマ - ク (観察期間: 1975-1989) で、MG 患者 212 例の死亡率と生存率をコホ - ト研究した。胸腺摘除した患者の 3、5、10、20 年の生存率は、それぞれ、94%、94%、86%、79%であった。一方、胸腺を摘出していない患者の 3、5、10、20 年の生存率は、それぞれ、78%、71%、56%、51%であった。この研究では、1) 胸腺摘除を受けた患者は、受けなかった患者より若かった。2) 胸腺摘除を受けていない患者は MG に関連する重篤な状態になりやすいという理由で、胸腺摘除の効果が統計学的に

有意であったと結論している。

[9] IIb Evoli A, Batocchi AP, Lino M, Tonali P.

Thymectomy for early-onset myasthenia gravis: a case-control study.

Neuromuscul Disord 8:270, 1998

イタリアで、45歳以下で発症した全身型 MG 患者 65 例における胸腺摘除の効果を検討した。平均観察期間は 13.6 ± 11.4 年で、その結果、45 例の胸腺摘除を受けた患者中 28 例 (62.2%) は軽度 MG で、medication-free 寛解例は 15 例 (33.3%) であった。一方、20 例の胸腺摘除を受けていない患者中 10 例 (50%) は軽度 MG で、medication-free 寛解例は 2 例 (10%) であった。

[10] III (cohort study) Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH.

Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients.

J Neurol 244:112-118, 1997

オランダ (観察期間: 1985-1989) で、MG 患者 100 例が、コホート研究として追跡調査された。システムテック・レビュー (Gronseth & Barohn, 2000) では、胸腺摘除は 44 例、非摘出は 40 例で、各々の medication-free 寛解率は、35% と 25% であった。

[11] IIb Werneck LC, Cunha FMF, Scola RH.

Myasthenia gravis a study comparing thymectomy, and conservative treatment.

Neurology 46:A334. Abstract, 1996

ブラジルで、性、発症年齢、罹病期間をマッチさせ、30 例ずつの MG 患者を胸腺摘除 (TY) と内科的治療 (CT) の 2 群で比較した。22 例 (TY 7, CT 15) が完全寛解、13 例 (TY 10, CT 3) が症状無し、そして、21 例 (TY 9, CT 12) が軽度 MG であった。1 人 (TY) は悪化し、3 人 (TY 3) が死亡した。その結果、統計学的に胸腺摘除の有用性を示すことはできなかった。

[12] III (cohort study) Evoli A, Batocchi AP, Tonali P, Palmisani MT, Lino M.

Thymectomy for late-onset myasthenia gravis.

Neurology 46:A310. Abstract, 1996

イタリアで、40 歳以上で発症した MG 患者 80 例における胸腺摘除の効果を検討した。最低 2 年以上の観察期間で、その結果、41 例の胸腺摘除を受けた患者中、3 例 (7.3%) は medication-free 寛解になり、26 例 (63%) は軽度 MG で、15 例 (37%) は重症例であった。一方、39 例の胸腺摘除を受けていない患者中、3 例 (7.7%) は medication-free 寛解になり、2 例 (51%) は軽度 MG で、19 例 (49%) は重症例であった。

[13] III (cohort study) Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, et al.

Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients.

J Neurol Sci 106:213-220, 1991

[14] III (cohort study) Valli G, Jann S, Premoselli S, Scarlato G.

Myasthenia gravis treatment: twelve years experience on 110 patients.

Ital J Neurol Sci 8:593-601,1987

イタリアの3つの神経筋センタ - (観察期間:1973-1987)、MG 患者 844 例のコホ - ト研究.完全寛解に関係する因子としては、MG 発症時が若いこと、発症時に症状が軽いこと、そして、診断までの時間が短いことであった。さらに、胸腺摘除とそれを早期に行うことは、寛解率を上げる因子であった。胸腺腫の有無は、病気のアウトカムには影響を与えなかった。システムテック・レビュー - (Gronseth & Barohn, 2000) では、胸腺摘除は 544 例、非摘出は 290 例で、各々の medication-free 寛解率は、17%と 8%であった。

[15] III (cohort study) Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al.

A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy.

J Neurol 237:339-344, 1990

[16] III (cohort study) Scoppetta C, Tonali P, Evoli A, et al.

Treatment of myasthenia gravis. Report of 139 patients.

J Neurol 222:11-21, 1979

イタリアの3つの神経筋センタ - で平均 4.9 年間、MG 患者 1152 例のコホ - ト研究.812 例に胸腺摘除が行われ、201 例、全体の 21%に胸腺腫を認めた.完全寛解に関係する因子としては、Beghi らの結果に加え、胸腺病理で退縮胸腺を挙げている.術式で、trans-cervical と trans-sternal を比較すると、寛解率は 44%と 30%で trans-cervical が勝った。システムテック・レビュー - (Gronseth & Barohn, 2000) では、胸腺摘除は 812 例、非摘出は 313 例で、各々の medication-free 寛解率は、13%と 6.1%であった。

[17] III (cohort study) Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP.

The relationship of age to outcome in myasthenia gravis.

Neurology 40:786-790, 1990

米国コロラド神経筋センタ - で平均8年間、MG 患者 165 例のコホ - ト研究.本研究の目的は、発症年齢 50 歳以上と以下の MG 患者のアウトカムを比較した。その結果、統計学的有意差は認められなかった。胸腺摘除は 108 例、非摘出は 57 例で、各々の medication-free 寛解率は、28%と 9%であった。

[18] III (cohort study) Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, et al.

Effects of thymectomy in myasthenia gravis.

Ann Surg 206:79-88, 1987

米国ニュー・ヨーク、マウントサイナイセンタ - (観察期間:1951-1985)で、MG 患者 2062 例のコホ - ト研究.多変量解析分析では、寛解する因子としては、胸腺摘除、発症時に症状が軽いこと、そして、胸腺腫が無いことであった。胸腺摘除の術式としては、trans-cervical と trans-thoracic (= trans-sternal) を比較すると、trans-cervical が有用と報告した。

[19] III (cohort study) Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T.

The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome.

Ann NY Acad Sci 505:472-499, 1987

[20] III (cohort study) Grob D, Brunner NG, Namba T.

The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures.

Ann NY Acad Sci 377:652-669, 1981

[21] III (cohort study) Grob D.

Course and management of myasthenia gravis.

JAMA 153:529-532, 1953

米国ニュ・ヨーク州立病院(観察期間:1940-1980)で、MG患者1036例のコホ-ト研究. システマテック・レビュー - (Gronseth & Barohn, 2000)では、胸腺摘除は309例、非摘出は944例で、各々の asymptomatic 寛解率は、7.7%と11%であった。

[22] III (cohort study) Scadding GK, Havard CWH, Lange MJ, Domb I.

The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 48:401-406, 1985

英国ロイヤルフリー病院(観察期間:1942-1976)で、全身型MG患者287例のコホ-ト研究. 胸腺摘除は243例、非摘出は44例で、各々の medication-free 寛解率は、25.9%と11.4%であった。

[23] III (cohort study) Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM, Taylor WF.

Myasthenia gravis in children: long-term follow-up.

Ann Neurol 13:504-510, 1983

米国メイヨ-クリニック(観察期間:1932-1976)で、17歳以下の若年性MG患者149例のコホ-ト研究. 平均17年の観察期間で、MGの重症度のために、85例(57%)が胸腺摘除を受けた。早期の胸腺摘除、球症状があること、眼筋及び全身症状が無いこと、12-16歳で発症、そして、他の免疫疾患の合併が、術後の寛解率を上げることに関連した. システマテック・レビュー - (Gronseth & Barohn, 2000)では、胸腺摘除は85例、非摘出は64例で、各々の medication-free 寛解率は、48%と34%であった。

[24] III (cohort study) Oosterhuis HJ.

Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy.

Ann NY Acad Sci 377:678-690, 1981

オランダ(観察期間:1960-1980)で、MG患者432例のコホ-ト研究. 平均12.7年の観察期間で、MGの重症度のために、144例(38.9%)が胸腺摘除を受けた。術後、同じ年齢の非胸腺摘除群と比べ、重症度が低下し、改善率は27%であった. システマテック・レビュー - (Gronseth & Barohn, 2000)では、胸腺摘除は144例、非摘出は226例で、各々の asymptomatic 寛解率は、26%と20%であった。

[25] IIb Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, et al.

The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study.

Ann Surg 184:453-458, 1976

米国メイヨ-クリニック(観察期間:?-1965)で、性、発症年齢、重症度、罹病期間をマッチさせ、80例ずつのMG患者を胸腺摘除(TY)と内科的治療群の2群で比較した。 medication-free 寛解は、TY群で27例(34%)、内科的治療群で6例(7.5%)であった。

[26] III (cohort study) Emeryk B, Strugalska MH.

Evaluation of results of thymectomy in myasthenia gravis.

J Neurol 211:155-168, 1976

ポ - ランドのワルシャワ神経センタ - (観察期間 : 1963-1973) で、MG 患者 187 例のコホ - ト研究。胸腺摘除は 112 例、非摘出は 75 例で、各々の medication-free 寛解率は、23.2%と 9.3%であった。

[27] III (cohort study) Perlo VP, Poskanzer D, Castleman B, et al.

The role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis.

Ann NY Acad Sci 183:308-315, 1971

[28] III (cohort study) Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G.

Myasthenia gravis: evaluation of treatment in 1,355 patients.

Neurology 16:431-439, 1966

[29] III (cohort study) Schwab RS, Leland CC, Boston AB.

Sex and age in myasthenia gravis as critical factors in incidence and remission.

JAMA 153:1270-1273, 1953

米国、ニュ - ヨ - クの2つの MG クリニックで、MG 患者 642 例のコホ - ト研究。システマテック・レビュー - (Gronseth & Barohn, 2000) では、胸腺摘除は 225 例、非摘出は 417 例で、各々の asymptomatic 寛解率は、41%と 17%であった。

[30] III (cohort study) Zeldowicz LR, Saxton GD.

Myasthenia gravis: comparative evaluation of medical and surgical treatment.

Can Med Assoc J 101:88-93, 1969

カナダ、バンク - バ - の病院で、30 例ずつの MG 患者を胸腺摘除 (TY) と内科的治療群の2群で比較した。asymptomatic 寛解例は、TY 群で 25 例 (83%)、内科的治療群で 8 例 (27%) であった。

[31] III (cohort study) Henson RA, Stern GM, Thompson VC.

Thymectomy for myasthenia gravis.

Brain 88:11-28, 1965

英国ロンドン病院 (観察期間 : 1948-1962) で、全身型 MG 患者 77 例のコホ - ト研究。胸腺摘除は 30 例、非摘出は 47 例で、各々の medication-free 寛解率は、50%と 25.5%であった。

[32] III (cohort study) Simpson JA.

An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis.

Brain 81:112-144, 1958

英国 National Hospital (観察期間 : 1934-) で、MG 患者 357 例のコホ - ト研究。胸腺摘除は 258 例、非摘出は 99 例で、各々の medication-free 寛解率は、21.3%と 16.2%であった。

[33] III (cohort study) Eaton LM, Clagett OT.

Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis.

Am J Med 19:703-717, 1955

[34] III (cohort study) Eaton LM, Clagett OT.

Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis.

JAMA 19:963-967, 1950

米国メイヨ・クリニック(観察期間:1941-1955)で、MG 患者 395 例のコホ-ト研究. システマテック・レビ
ユ - (Gronseth & Barohn, 2000)では、胸腺摘除は70例、非摘出は325例で、各々の medication-free
寛解率は、17%と6.2%であった。

[35] IIb Eaton LM, Clagett OT, Bastron JA.

Myasthenia gravis without tumor: comparison of results in surgical and nonsurgical patients.

Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 32:107-112, 1953

米国メイヨ・クリニック(観察期間:1941-1955)で、全身型MG患者92例のコホ-ト研究.胸腺摘除は44
例、非摘出は48例で、各々の medication-free 寛解率は、18.2%と10.4%であった。

[36] Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al.

Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis.

Ann Surg 226:324-334, 1997

米国ジョンホプキンス大学病院外科(観察期間:1969-1996)で、胸腺摘除術(trans-sternal approach)
を施行されたMG患者202例のコホ-ト研究.手術死亡は0%、手術に伴う合併症の頻度は33%であ
った。その改善率は、5年で86%、10年で96%であった。Trans-sternal approachの方が、
trans-cervical approachより改善率が2倍上昇する。

[37] Mack MJ.

Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis.

Chest Surg Clin N Am 11:389-405, 2001

ステロイド治療

4) Mann JD, Johns TR, Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in
myasthenia gravis. Neurology 26:729-740, August 1976

(case series) 13-81歳の30例(内1例のみが眼筋型)のMG患者に初期量10-100mg(平均
59mg)/日を投与、改善がみられるか、副作用が出現したらゆっくり減量した。導入2週で改善
を示し3ヶ月以内に最大に改善した.29/30例に有効であった。初期増悪はステロイド導入後平
均5日目に出現し6日間持続し、全体の44%にみられた。導入3-5M後、改善時に19例に胸
腺摘除術を行い安全に施行できた。ステロイドの副作用は17例(56.7%)で見られたが、その程
度は軽度であった。ステロイドの急激な減量は、しばしば症状の増悪をきたしやすいのすべ
きではないとしている。

問題点:ステロイドの使用期間を術後1年間としているがその根拠が明らかでない。効果のみ
で、副作用、初期増悪を軽視している点が問題である。

5) Cosi V, Citterio A, Lombardi G, et al. Effectiveness of steroid treatment in myasthenia
gravis: a retrospective study. Acta Neurol Scand:84:33-39,1991

(case series) 1973-1988年の重症全身型MG142例で prednisone 単独の治療を行い、

retrospective に検討。毎日 PSL を 25、50、75、100mg と連日増量し、100mg を 20 日続け、その後奇数日は 100mg 投与、偶数日は偶数日ごとに 10mg ずつ減量した。その後隔日投与になった時点で 10% ずつ減量した。6、12、24 ヶ月めに評価を行い、最終的に 90/142 例 (63.4%) は改善、19/142 例 (13.4%) は不変あるいは悪化、33/142 例 (23.2%) は他の免疫抑制剤に変更した。副作用は 47/142 例 (33.1%) に認められ、体重増加、amenorrhea、高 K 血症、高血糖、消化器症状、骨粗鬆症、白内障、高血圧、アクネであった。発症時 40 歳以上の患者に positive outcome が多い。

6) Yamaguchi Y, Saito Y, Baba M, et al. Favorable results of thymectomy combined with prednisolone alternate-day administration in myasthenia gravis Jpn J Surg 17;14-20,1987

術前ステロイドを併用した MG50 例 (うち胸腺腫 13 例) を 5 年間観察し、臨床評価を行った。内服治療なしで症状が消失したものを remission、日常生活に支障がなくなったものを palliation とした。術後 1 年の palliation rate は 46/48 例 (96%)、術後 5 年の remission rate は 70% であった。過去の胸腺摘除のみでの研究を引用し、手術単独よりステロイドを術前から用いたほうがより短期に改善がみられる。

問題点：記述的研究であり、手術単独と比べての利点は明らかではない。

7) Palace J, Newson-Davis J, Lecky B, et al. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Neurology 50:1778-1783,1998

a 抗 AChR 抗体陽性、胸腺摘除後の全身型 34 例の MG を 2 群にわけ、prednisone (開始時 10mg/day 隔日で隔日 10mg ずつ増量し、1.5mg/kg 隔日あるいは 100mg 隔日、以下漸減) +AZA(2.5mg/kg)群、prednisone + placebo 群とし、3 年間追跡した。3 年間で寛解率は両群間に差はなかった。1 年後の PSL の使用量は 2 群で差が無かったが、3 年目には PSL の投与量に差がみられ、ステロイドを必要としない完全寛解の率が AZA 群では 63%、Placebo 群では 2/10 例 (20%) であった。抗 AChR 抗体は両群とも有意に低下した。

問題点：プラセボ群は死亡症例 3 例、中止症例 6 例、AZA 群は死亡症例 3 例、中止症例 4 例で、合計 18 例の中での比較となっている。論文中では副作用であるか否かははっきりと言及されていない。

8) Myasthenia Gravis Clinical study Group. A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56:1157-1163,1993

b 全身型 MG41 例を、Prednisone 群 20 例、AZA 群 21 例にランダムにわけ、は Prednisone 1mg/kg/日で開始し 1 M 継続、5 ヶ月で 0.5mg/kg/日まで漸減し 1 M 継続、10M で 0.25 mg/kgにした。は AZA を 3 mg/kg/日を 1 Y、その後 2mg/kg/日投与、それに加え初めの 1 か月は Prednisone を 1mg/kg投与し、4 ヶ月で漸減中止。2、4、6、9、12 ヶ月、、、と、3 年後まで評価した (1983-1990)。独自の Functional scale で評価、改善率は で 1 年目 72%、

2年目 65%、3年目 67%、 で1年目 74%、2年目 76%、3年目 64%であった。いくつかの end point を定めた K-M 曲線では のほうが予後がよかった。

問題点：経過中の増悪率などは Prednisone の方が幾分悪いが、myasthenic muscle score では両群に差はなく、AZA が Prednisone に比べ明らかに優れているとは言いきれない。また症例数が少なく、AZA 群での初期治療が Prednisone 併用であったことも問題。副作用は細菌感染の頻度が AZA 群の方が少なく、その点に関しては AZA 群のほうが良いかも知れない。

9) Miano MA, Bosley TM, Heiman-Patterson TD, et al. Factors influencing outcome of prednisone dose reduction in myasthenia gravis. *Neurology*;41;919-921,1991

b (case control study) 63 例の MG で、114 回の prednisone 減量を行い、減量成功に関わる要因の検討を行った。PSL 中止、または少量持続で無症状が 1 年以上続いているもの減量成功とした。アザチオプリンを併用していない場合の成功率は 19/54 回 (35.2%) 併用している場合は 14/22 回 (63.6%) で、併用群の優位さが認められた ($p < 0.02$)。thymectomy の影響はなかった。維持量としては症状の全く無くなったときの PSL の量は平均 43.4mg/day で、減量に成功した群では 46.6、成功しなかった群では 41.4mg/day であった。全身型では 5-15 mg くらいで再発率が高かった。眼筋型では 5mg 以下で多く、22.5 mg でもピークがみられた。最低 2 週間無症状であれば、減量したが、減量速度がゆっくりで、(5mg 以下/月で 23/52 回 44.2%、5mg 以上/月で 6/40 回 15%の成功率)、最終服用量が多いほど成功率が高かった。重症例には 2-3mg/kg/day のアザチオプリンを 6 ヶ月以上投与すれば PSL は減量しやすかった。Thymectomy は予後の改善に役立つが、PSL 減量の成功の有無には関係がなかった。

10) Sghirlanzoni A, Peluzhetti D, Mantegazza R, et al. Myasthenia gravis : Prolonged treatment with steroids. *Neurology* 34; 170-174,1984

(case series) 1971-1982 年に、60 例の MG 患者に少なくとも 2 年以上 Prednisone を投与して 2~10 年 follow した。30 例は 10-75mg/AD (うち 24 例は漸増法) 20 例は 100 mg/AD で開始、10 例はデキサメサゾン 20 mg im/日 で開始し PSL 隔日内服に移行。33 例は術前から投与、17 例は術後から投与。2M、6M、12M の時点で改善を比較。

75 mg/AD では 100 mg/AD に比べ改善しづらかった。初期大量投与では改善が早かったが、初期増悪でのクリーゼが 20 例中 4 例でみられた。6M たつと漸増法と初期大量投与した群で改善率の差はなくなった。ステロイドの副作用は 23/60 例 (38%) で見られた。特記すべきは 5 例で両側白内障、3 例で DM がみられ、半数は若年だったこと。しかしいずれも 40 mg/AD、3.5 年以下では軽度にとどまった。9/12 例の難治例で血漿交換を行った。

問題点：コントロールではない。12 ヶ月と評価期間が短い。投与開始時期を術前後で比較するには症例数が足りない。

11) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-Term corticosteroid treatment of Myasthenia Gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 15; 291-298,1984

(case series) 1966-1981 年に 8~82 歳の 116 例の全身型 MG に 60~80 mg/日の prednisone で治療を開始、3 日間連続して改善状態が得られた後隔日、低用量にして数年間投与した。全

観察期間 8 ヶ月～17 年(1966～1981 年).改善は 80.2% (寛解 27.6%、著明改善 52.6%)、やや改善は 14.7%、不変は 5.2%。初期増悪は 56/116 例(48%)にみられ、うち 10/116 例(8.6%)は挿管が必要となり重度。初期増悪は 1-17 日目でみられ、平均 4.9 日である。prednisone による治療開始までの期間は、寛解群で 1.3 年と、ほかの 3 群に比べ短かった。prednisone による副作用、合併症は 66.7%にみられ、クッシング症状、体重増加、高血圧、糖尿病、白内障などだが、多くは隔日投与になり、漸減するにつれ改善した。重度なのは圧迫骨折(5.4%)、大腿骨頭壊死(4%)で、薬物投与が長期の患者に多く見られた。改善の見られた 93 例中、51 例で thymectomy が実施されたが、臨床経過に差はなかった。prednisone は早期に十分な治療効果を得られることが多いので重症例などの治療に特に適している。

問題点：過去に prednisone で治療した症例の記載であり、prednisone 未治療例との比較はされていない。また、臨床症状での診断のものも含まれており、反復刺激 91/116 例(78%)、テンスロンテスト陽性 113/116 例(97%)、抗 AchRAb は 33/35 例(94%)と少ない。胸腺摘除術をした患者としない患者とでは比較が不十分である。

12) Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*;150:59-62,1997

(CRT)MG と新しく診断され、免疫抑制療法を受けていなかった 10 例をランダムに AZA 治療群 5 例と Prednisone 治療群 5 例に分け、1 年間 follow した。prednisone 60mg/連日を 6 週間続け、その後 20mg まで漸減、可能なら中止。AZA 群 5 例のうち 2 例は副作用のためステロイドへ変更、1 例は無効のためステロイドへ変更した。Prednisone 群 5 例は全て改善した。AZA は、単独では有効な治療法とはいえない。副作用は、体重増加 7 例、糖尿病 5 例、不眠 2 例。

問題点：ランダム化されているが症例数が少ない。

13) Mentegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 235:449-453,1988

(case control study) 149 例の MG に 32 例は AZA のみ、57 例は AZA+Prednisone で治療を行い、60 例の Prednisone のみの群もともに比較した。全例に抗 ChE 剤を投与されており、AZA の併用群は抗 ChE 剤の効果が無い全身型または球型の症例かあるいは糖尿病などがあり PSL の導入の出来ない球型の症例とした。AZA 治療群の 24/32 例(75.0%)、AZA+Prednisone 治療群の 40/57 例(70.2%)で positive response。AZA 治療で抗 AChR 抗体価も減少し、臨床的にも改善、ステロイドの必要量も減少した。AZA の副作用は骨髄抑制が一例、白血球減少が 12.5%、逸脱酵素上昇が 6.2%、しかし、いずれも可逆性であった。他には悪心、腹部不快感など。AZA は prednisone に変わる、または補助する治療法となりうる。

問題点：prednisone のみの群は、他の study からの引用であり、よくデザインされた study とはいえない。

14) 新井 洋,伊藤直樹,平山恵造. 全身型重症筋無力症に対するステロイド・胸腺摘除併用療法の長期効果. 神治 vol.12 No5 437-443,1995

(case series) 全身型 MG の 80 例に術前ステロイド、胸腺摘除を行った。ステロイド導入時の初期増悪を避けるため prednisolone20mg/AD にて導入し、100mg/AD までゆっくりと増量した後に胸腺摘除を施行した。ステロイドのみで 72.5%の症例は寛解できた。胸腺摘除後 2 - 4 ヶ月後からステロイドの減量を開始し 5mg/月のペースで継続した。罹病期間 5 年以内の症例で、ステロイド投与直前に呼吸困難を伴わず、術直前に寛解状態に達していた 42 例では術後ステロイドを減量、ないし中止しても 41 例で寛解を維持した。ステロイドから離脱できた症例は離脱まで平均 2 年 7 ヶ月を要した。ステロイドの副作用は 31/80 例 (38.8%) にみられた。

問題点：コントロールが設けられていないため、有効性が判然としない。

15) Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with Myasthenia Gravis. Eur Neurol 32;37-43,1992

(case series) ステロイドを使用した 104 例の MG での検討。結果は治療歴が長いと副作用が多い、重症例や胸腺腫合併例で治療長期や再発が多い、年齢は治療効果とは関係ない。

問題点：重症度は ~ まで多様、ステロイド使用量は 0.8-1.5 mg/kg、胸腺摘除術施行 79 例、非手術 25 例、アザチオプリン使用 11 例、非使用 93 例が混じっている。対照群との比較ではない。

16) 原 元彦、深谷仲秀、望月葉子、他. 重症筋無力症 37 例の治療成績. 神治 11: 57-65、1994

(case series) 全身型 MG37 例に術前ステロイド、胸腺摘除術を行った。ステロイドは術前 1-2 ヶ月前に開始し 2 週間で最大投与量に(17 例)、または、術前数日から最大投与で(2 例)投与した。ステロイド非投与群では術後数日間のみ使用(3 例)、術後症状増悪期のみ使用(11 例)、ステロイド使用せず 4 例であった。最大投与量は 40-80mg/日、60-100mg/AD。術前ステロイド投与群のほうが術後 1 ヶ月の治療成績は優位だった。長期的予後には差はなかった。術後増悪の risk factor は胸腺腫あり、非術前ステロイド、であったが検定はされていない。副作用については記載なし、難治例にはステロイドの増量、抗 ChE 阻害薬、ステロイドパルスとアザチオプリン、plasma pheresis とパルスとアザチオプリンを併用した。

問題点：長期的には術前ステロイドの有無で予後に差はないが、非術前ステロイド群の 11/18 例に術後ステロイドが使われている。

17) Wakata N, Kawamura Y, Kobayashi M, et al.. Intermittent long-term adrenocorticosteroid treatment of myasthenia gravis. J Neurol 238:16-18,1991

(case series) 胸腺摘除術後の MG で、ステロイド依存性の 3 症例に対し、間歇的投与を試みた。プレドニゾロン 55 mg/3 日(3 年)、50 mg/7 日(6 年)、100 mg/3 日(2 年)で維持でき、副作用は、隔日投与よりかなり少なかった。

問題点：症例数が少なく、意義は不明。試みるべき考え方ではあるが。

18) 松井 真、黒田康夫. 重症筋無力症の妊娠・出産について. 神治 14: 143-148、1997

(case report) 外来通院可能な中等症までの妊娠中の MG 女性 4 名の臨床経過. 2 名は症状は安定しており、無治療で出産した。1 例は妊娠 8-9 週にかけて症状が増悪し、30mg から 60mg/日へプレドニンを増量し 3 週間継続後 30mg/日で維持していた。7 週目胎児発育遅延、切迫早産、34 週目 MG 増悪し、臥床状態となったため 60mg/日に増量し改善、子宮収縮剤投与、帝王切開で出産した。1 例は妊娠初期のみ prednisolone を漸減し、妊娠 8 ヶ月めから 30 mg/AD で再開、33 週で胎児発育遅延がみられたが、満期で吸引分娩により出産した。2 例の新生児は低出生体重児であったが、新生児 MG の発症はなかった。Prednisolone に催奇形性はないとされており、出産を無事に行うためには必要なら妊娠中の prednisolone 投与は積極的にすすめて良い。

問題点：胎児に対してステロイドは絶対安全か。症例数は少ない。

19) Evoli A, Batocchi AP, Plamisani MT, et al. Long-Term Results of Corticosteroid Therapy in Patient with Myasthenia Gravis. Eur Neurol 32:37-43,1992

(case series) 1972-1989 の retrospective analysis. 全身型 MG90 例中 63 例は Prednisone を 0.8mg/kg/日で開始、重症の全身型 MG27 例では 1~1.5 mg/kg/日で開始し、改善が見られた後(平均 3 ヶ月)同量の隔日投与にした。初期増悪に関しては記載なし。改善がみられたら(多くは 3w)同等の隔日投与に変更し、その後 2.5M をめどに症状が改善していれば減量(75mg までは 5mg/20 日減量、35mg までは 5mg/月減量、治療終了まで 5mg/2 M 減量)。増悪の場合は少し増量、またはまたコースをやり直し。観察期間は 4 年、平均 2.5 年。有効は 85/104 例(81.7%)、不変は 18.3%(19 例)、44 例で再燃。胸腺腫があるか、または重症度が高いと再発しやすかった。ステロイドの副作用 43/104 例(41.3%)にみられた。主なものは体重増加 23 例、クッシング様顔貌 13 例、白内障 11 例、緑内障 9 例、糖尿病 4 例、精神症状 2 例、消化性潰瘍 1 例、骨頭壊死 1 例等で、重大な副作用は 21/104 例(20.2%)にみられた。長期的には再発なし 47 例、うち 40 例が prednisone を平均 2.5 年で中止できた。23 例は一度再発、prednisone 中止後 1M から 3Y の間に起こった。ステロイドの副作用のある 2 例の患者にはアザチオプリンが併用された。28 例は二度以上再発し、24 例では 9 年後も prednisone を要し、20-70mg/AD 投与されていた。

問題点；胸腺摘除術を受けた症例 76%と受けなかった症例 24%(全 104 例)をまとめて解析しているのでステロイド単独の効果を見ているとはいえない。

20) Lindberg C, Anderson O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. Acta Neurol Scand 97:370-373,1998

b(CRT) MG19 例(Ossermann2 あるいは 3)のうち 10 例にステロイドパルス(2g/日×2 日)、9 例にプラセボを投与して評価した。プラセボ群では独自の重症度スコアに変化は見られなかったが、パルス群では治療 2 週後のスコアは改善し、有意差があった。初期増悪はなかった。

問題点：症例が少なく、以前に種々の治療を試みられた症例が含まれており、対象の選択にやや問題がある。また、治療効果の評価をスコアで行っているが、評価が治療 2 週後に一度行わ

れているのみで、効果の持続期間については不十分。抗 ChE 薬も併用しており、この点はどうか。

21) Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. Arch Neurol 42:1149-1153,1985

(Case series) 全身型 MG 15 例の重症の増悪(13 例は命の危険があり、うち 8 例は挿管、補助呼吸が必要だった) に対しステロイドパルス (2g/日を 5 日おき) を行った。10 例は 2 クール目で改善、2 例は 3 クール目で改善した。そのあとは prednisone 30 mg/日内服を 5 日目より投与、1 ヶ月以上毎に 5mg ずつ減量した。初期増悪は少なく (1 例で 3 回目のパルス後に球症状の増悪をみとめた)、短かった。副作用は軽微 (軽度の上部消化管出血 1 例、帯状疱疹 1 例、精神症状 1 例) であった。3 例は 3 回施行しても改善無かったが、うち 1 例は血漿交換の併用で劇的に改善した。

初期増悪が少ない点で、良い方法である。

22) 新井 洋、小宮山純、平山恵造. 全身型重症筋無力症に対する methylprednisolone pulse 療法. 神治 15: 265-271、 1988.

(case report) prednisolone+胸腺摘除術を行ったが効果不十分だった 3 例にステロイドパルスを 3-5 クール施行した。3 例ともパルス前は重症度 ~ だったが 3 クールめから改善し、日常生活可能になった。2 例で初期増悪の時期に呼吸器管理が必要になり、1 例で myopathy と DM が出現した。パルスは難治例に試みるべき方法。

問題点：パルスだけの評価にはならない。

23) 鬼島正典、小宮山純、平山恵造. 難治性眼筋型重症筋無力症小児例に対する methylprednisolone pulse 療法. 神治 5: 383-388、 1988.

(case report) prednisone 経口投与で効果不十分な発症後間もない小児 2 例にステロイドパルス 2 クール(30mg/kg/day)を行った。1 例は寛解、副作用は一過性の眼圧上昇、もう 1 例は著効。両症例とも胸腺の縮小はみられたが、一過性であった。小児の眼筋型 MG は、自然寛解が見られるので治療には慎重でなければならないが、通常ステロイド療法で反応せず、眼瞼下垂が残る例では症状の固定化を防ぐ上で有用である可能性。

問題点：症例少ない。継続している傾向 Prednisone の効果や、自然経過の可能性も否定しきれない。長期的な効果にも言及されていない。

24) 土山雅例、湯浅亮一. 眼筋型重症筋無力症に対する間欠的 methylprednisolone pulse 療法 神治 12: 219-221、 1995.

(case report) 胸腺腫のない眼筋型 MG 8 例にステロイドパルスを 1-3 クール施行、その後も症状再燃時に適宜パルスを追加した。1 年間のパルスの回数と、症状の変化で評価した。3/8 例は 1 回のパルスでその後再燃なく 1-6 年経過、その他の症例もパルスを繰り返すごとに寛解が長く続くようになり、抗 ChE 薬も必要でなくなる例もあった。眼筋型 MG に決まった治療法はないが、ステロイドの投与が長期に及ぶこともしばしば。パルスでコントロールできればステロイド使用が短縮、減量できる可能性。

問題点：コントロールでないため、自然経過の可能性が否定できない。

25) 若田宣雄、根本 博、新妻正道、他. 重症筋無力症とステロイド・ホルモン療法 - 減量、投与時期の変更により改善する症例を含めて - . 臨床神経 32: 131-137、 1992

(case series) 最近 20 年間にステロイドを長期大量投与し、投与量の追跡が可能だった 34 例を、ステロイド投与中止できた例、投与継続中の例、死亡例に分けて、胸腺病理、発症から胸摘までの期間、投与期間、総投与量、初期投与量、改善がみられるまでの時期を検討した。prednisone を中止できる症例の条件は、早期に胸腺摘除術を行う、短期間に十分なステロイド投与を行う、などが考えられたが有意差はなかった。

問題点： に、もうすぐステロイドの投与が中止できそうな症例も含まれている。

血液浄化療法

1)[III] Pinching AJ, Peter DK, Newson Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. Lancet 1976;1373-1376

3例の抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド、胸摘に反応しない重症 MG に haemonetics cell separator で血漿交換を行った。2例の後天性 MG 数日後改善した。しかし、先天性の1例は改善しなかった。

2)[III] Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev L, Spitler LE. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. N Engl J Med 1977;297:1134-1140

29-56 歳の III~IV 型の MG 5 例に、持続血漿分離を行った。すべての患者は prednisone 60-90mg/隔日または毎日、AZA2.5-3.5mg/kg 投与した。5例すべて、著明改善したが、1例のみ改善が遅く、10回施行後で、残りの症例は6回後であった。PE 単独でないが、他の免疫抑制剤は PE 以前から持続している。

3)[IIb] Newsom Davis J, Wilson SG, Vincent A, Ward CD. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. Lancet 1979;464-468

免疫抑制剤のみの群 (IS 群) -6 例: AZA 2.5mg/kg, 5例は PSL も使用. 5例は胸摘. 3例は胸腺腫例. 血漿交換群 (IS+PE 群) -7 例: AZA2.5mg/kg, 4例は PSL 隔日で使用. すべて胸摘例で、2例は胸腺腫. 血漿交換は自動血漿分離器 (Haemonetics 30) で、4-25 回行われた。副作用は胸痛、低血圧、悪心、嘔吐であった。IS 群は 4 例に、IS+PE 群 2 例に改善がみられ、PE は重症 MG に短期的に有効であったが、長期的には有効ではなかった。

4)[III] Olarte MR, Schoenfeldt RS, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Effect of plasmapheresis in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 19 81;377:725-728

21 例に 350 回 PE 施行した。11 例は重症で、10 例は最近増悪した。PE 後直ぐに完全緩解した症例はなかったが、17 例は改善し、4 例は改善しなかった。改善は早いもので PE 中に、遅いものは 10 日であった。改善が最大になったのは、短いもので 2 日、遅いもので 90 日であった。どのような症例が改善するか予言するのは不可能であったが、先天性 MG の 1 例は改善しなかった。胸摘の有無は関係

なかった。

5) [III] Kornfeld P, Ambinder EP, Mittag T, Bender AN, Papatestas AE, Goldberg J, Genkins G.

Plasmapheresis in refractory generalized myasthenia gravis. Arch Neurol 1981;38:478-481

16例の全身型MG(胸腺腫5例)にblood cell separatorで隔日12000ml,更に1-2週間の内に15000-20000mlの交換をおこない、効果ない症例は中止した。12例は著明に改善した。抗体の推移は様々であった。著効を示した2例では抗体は上昇した。副作用は掻痒症、蕁麻疹、低血圧、胸痛、尿毒症などであった。血漿交換は胸腺腫の有無に関わらず重症MGの有用な治療手段である。

6) [III] Miller RG, Milner-Brown HS, Dau PC. Antibody-negative acquired myasthenia gravis :

successful therapy with plasma exchange. Muscl Nerve 1981;4:255

1例報告。Sero negative 全身型MGにPPを行い効果を認めた。

7) [III] Rodnitzky RL, Bosch EP. Chronic long-term plasma exchange in myasthenia gravis. Arch

Neurol 1984;41:715-717

Intermittent-flow centrifugationで血漿交換施行した21例の内2例は交換依存となった2例の報告。しかし、4.5と5年間AZA併用で良好な結果を得た。

8) [IIb] Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. Acta Neurol Scand

99:147-151,1999

30例のMGに連日あるいは隔日に二重膜濾過法を施行し、連日施行の方がMGスコアの改善率が良かった。

9) [III] 高守正治: 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班. pp227-245,1988

58例中57例は他の治療法との併用であるが、二重膜濾過をおこない、有効以上が63.2%であった。

10) [III] Antozzi C, Berta E, Confalonieri P, Zuffi M, Cornelio F, Mantegazza R. Protein-A

immunoabsorption in immunosuppression-resistant myasthenia gravis. Lancet 1994;343:124

免疫療法抵抗性のMG2例にIgGを選択的に吸着するstaphylococcal protein-Aをリガンドとするカラムで吸着をおこなった。隔日3回を4週間間隔で3および2クールおこなった。2例とも1時的には改善した。IgGは高率に除去されたが、IgA, IgMはそれほど除去されなかった。

11) [IIb] Shibuya N, Sato T, Osame M, Takegami T, Doi S, Kawanami S. Immunoabsorption therapy

for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:578-581

抗体陽性の重症全身型MGでmyasthenic crisisを2週間以内に起こした症例、胸腺腫は6例であった。20例(16-65歳)にトリプトファンカラムで免疫吸着10日間で5回行った。全例抗コリンエステラーゼ剤を使用しており、胸摘後であり、免疫抑制剤を使用している。

11例で改善、9例は改善しないか不変であった。胸腺過形成例で有意に改善率が良かった。胸腺腫例では有意に改善率が悪かった。

12) [III] Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, Hoch B, Mokhtarian F, Bender A, Greenberg M, Koo A,

Nakayama S. treatment of myasthenia gravis by immunoabsorption of plasma. Neurology

1995;45:338-344

16例の全身型重症MGに2500ml/day, resin カラムで隔日4回免疫吸着を行った。12例で改善した。最後の吸着から42時間で改善し始め, 4日で最大となり, 2カ月で前値に戻った。1回の吸着で37gの血漿タンパクを吸着した。抗ACH-R抗体は前値の平均23%に低下。

13)[III] Flachenecker P, Taleghani BM, Gold R, Grossmann R, Wiebecke D, Toyka KV. Treatment of severe myasthenia gravis with protein A immunoabsorption and cyclophosphamide. *Transfus Sci* 1998;19:43-46

嚥下、呼吸筋障害を伴う重症MGにprotein Aで免疫吸着し、良好な結果を得た。維持療法としてcyclophosphamideのpulsをおこなった。

14)[III] Schneidewind JM, Zetzl UK, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Hofmann D, Michelsen A, Weber G, Kinze EM, Adam U, Hauk L, Behnecke R, Klinkmann H. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis patients: a six year follow-up. *Therapeutic Apheresis* 1999;3:298-302

薬物療法が著効しなかったMG4例に3回(1例は11回)免疫吸着施行、3例はその後胸摘をおこなった。全例に改善が認められたが、更に大規模試験をおこなう必要がある。

15)[III] Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apheresis* 2000;4:291-295

97例のMG

double filtration PP-DF: 167コース

immunoabsorption -IA: 6コース

plasma exchange -PE: 2コース

DFもIAも有効であったが、抗ACH-R抗体の除去にはIAの方が優れていたが、臨床的には変りなかった。全体で85%で有効で、2.3%で低血圧がみられた。

16)[IIb] Yeh JH, Chiu HG. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoabsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000;247:510-513

immunoabsorption(IA) : immunosorba TR-350とdouble-filtration plasmapheresis(DF): Evaflux 4A. 5例の全身型に別々な時期に両方法を試みた。改善度には有意差はなかった。ACH受容体抗体の除去ではIAで有意であった($P<0.05$)。しかし、臨床症状には有意差はなかった。

免疫グロブリン大量療法

1) [総説] Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999;22:1479-1497

本療法の作用機序としては抗idiotype抗体により病因となる抗体の正常化、自己抗体産生抑制、自己抗体との競合作用、局所補体吸収作用、リンパ球増殖や病的サイトカイン産生抑制、T-cell機能の変化と接着因子の抑制、FC受容体の変調とブロックなどの仮説が提唱されているが、未だ結論は得

られていない。

2) [総説] Dalakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. Neurology 1997;48(suppl):64-69

IVIgの有効性は認められるが、IVIg投与前後の抗ACh-R抗体価の変動は一定しておらず、抗体価低下のみでは本療法の有効性を説明できない。

3) [III] Gajdos P, Outin HD, Elkharrt D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulson M, Goulson-Goeau C, Morel E. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. Lancet 1984;406-407

2例に1g/kgX5日間、3例に2g/kgX5日間投与し有効。

4) [III] Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G, Lombardi M, Mantegaz R. high-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. Lancet 1984:809

免疫抑制剤、抗コリンエステラーゼ薬投与で十分な改善を7ヶ月以上得られていない7症例を対象とした(胸腺腫は2例)。7Sを0.4g/day,5日間投与し、21日目に症状は6例に、60日目には5例に改善がみられた。抗ACh-R抗体価は下がらなかった。

5) [III] Fateh-Moghadan A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. Lancet 1984;848-849

7S Ig (Intraglobin^R) と 5S Ig (gamma-Venin^R) を使用。

3例の内2例は7SIgを先に、後で5SIgを、1例は5SIgを先に、後で7SIgを、他の1例は7SIgのみを使用した。7SIg単独あるいは先に使用した症例は抗ACh-R抗体が低下した。5SIgとは異なり7SIgは免疫抑制効果があるようだ。この影響が抗体合成の低下(negative feedback)、あるいは抗体の異化が亢進した結果かどうかは不明であるが、Ig therapyを考える時考慮しなければならない。恐らく7SIgによる治療はこれらの重症MG治療に役立つであろうが、更に検討を有する。

6) [III] Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. Arch Intern Med 1986;146:1365-1368

12例の急性増悪した全身型MGに400mg/kg5日間投与した。11例は3.6±2.7日に出改善し始め、8.6±4.6日で最高に達し、52±37日持続した。有効性は92%。

7) [III] Gajdos PH, Outin HD, Morel E, Raphael JC, Goulon M. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange? Ann NY Acad Sci 1987;505:843-844

21例、2g/kgIVIgした。少なくとも20pointsを有効とし、25日で10/21に有効(P<0.001)。

8) [III] Uchiyama, M Ichikawa Y, Takaya M, Moriuchi J, Shimizu H, Arimori S. High-dose gammaglobulin therapy of generalized myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1987;505:868-871

Ivig 10g/day, 5日間、全身型MG 6例に投与した。5例はステロイド、免疫抑制剤、胸腺照射、血漿交換、胸摘に反応しなかった。誰も改善がみられなかった。猿のACh-Rを用いた検査では抗体の変動はなかったが、ラットのものでは低下した。

9) [III] Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose

intravenous immunoglobulin. Acta Neurol Scand 1991;84:81-84

37 例に 2g/kgIVIg 5 日間投与し、27 例、70%に有効。

10) [IIa] Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastag C.

Clinical trial of plasm exchange and high-dose intravenous immunoglobulin myasthenia gravis. Ann Neurol 1997;41:789-796

PE は隔日 3 回、1.5volume 施行。41 例

IVIg 群は 0.4g/kg, 3 日あるいは 5 日。46 例

いずれも増悪時に施行し、0,2,4,6,9,12 日目に評価した。両者とも有効であったが、その優劣を決定することはできなかった。

血漿交換と大量 - グロブリン投与の比較

11) [IIb] Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, Ulatowski JA, Krendel DA, Leshner RT. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. Neurology 1999;52:629-632

7 年間に 4 大学病院に入院した 56 例の MG クリ-ゼ患者に IVIg(400mg/kg /day)26 例、PE(25-45ml/kg)28 例おこない比較した。呼吸状態は 2 週、1 ヶ月とも PE の方が有意に優れていた。副作用の点では IVIg の方が優れていた。

12) [IIb] Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kiproff DD. Myasthenic crisis: response to plasmapheresis following failure of intravenous -globulin. Arch Neurol 1993;50:837-840

MG クリ-ゼで IVIg 治療に失敗した 4 例に PE を施行した。罹病期間は 15, 2, 2 年、6 週間。1 例は thymic carcinoma, 1 例は胸腺腫、1 例は扁平上皮癌。IVIg と PE の間隔は 3 日 1 例、5 日 3 例。IVIg の効果が遅れた可能性があるが、PE の方が勝っていたが、さらに検討の必要がある。恐らく急速に抗 ACH-R 受容体抗体を取り除くことにあると思われた。

13) [総説] Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of aquired myasthenia gravis. Neurology 1998;51:S30-S36

投与方法: 0.4g/kg/day, 計 2g/kg. 他に 50g or 120-180g 3 週間以上など

効果: 50-90%で改善しているが、完全緩解はない。

14) [総説] von der Meche FGA, van Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. Muscle Nerve 1997;20:136-147

Immune disorders of the neuromuscular junction(MG の項目だけ)

1986-1993 年に報告された 8 編の総説で、119 例中 76%(48-92%)

に有効であった。

.表

表1 <重症筋無力症の診断基準(免疫性神経疾患に関する調査研究班)>

1 自覚症状

- (a) 眼瞼下垂 (b)複視 (c)四肢筋力低下 (d)嚥下困難 (e)言語障害
(f)呼吸困難 (g)易疲労性 (h)症状の日内変動

2 理学所見

- (a) 眼瞼下垂 (b)眼球運動障害 (c)顔面筋筋力低下 (d)頸筋筋力低下
(e) 四肢・体幹筋力低下 (f)嚥下障害 (g)構音障害 (h)呼吸困難
(i) 反復運動による症状憎悪(易疲労性)、休息で一時的に回復
(j) 症状の日内変動(朝が夕方より軽い)

3 検査所見

- (a) エドロホニウム(テンシロン)試験陽性(症状軽快)
(b) Harvey Masland 試験陽性(waning 現象)
(c) 血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性

4 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害をきたす疾患はすべて鑑別の対象になる。
Eaton-Lambert 症候群、筋ジストロフィー(Becker 型、肢帯型、顔面・肩甲上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリアミオパチー、進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、Tolosa Hunt 症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経パーチエット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性播腫性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失効

【診断の判定】

確実例：1 自覚症状の1つ以上、2 理学所見(a)~(h)の1つ以上と(i)、(j)、3 検査所見(a)、(b)、(c)の1つ以上が陽性の場合

疑い例：1 自覚症状の1つ以上、2 理学所見(a)~(h)の1つ以上と(i)、(j)、3 検査所見(a)、(b)、(c)が陰性の場合

表2 <Osserman 分類>

型：眼筋型(ocular form)、眼瞼下垂、複視のみ（眼輪筋には筋力低下がみられることがある）

A 型：軽症全身型(mild generalized)、球筋、または四肢筋の易疲労性を伴う、抗コリンエステラーゼ薬によく反応

B 型：中等全身型(moderate generalized)、 A 型より重症で抗コリンエステラーゼ薬に対する反応は不十分、しかし、クリーゼには至っていない。

型：急性劇症型(acute fulminating)、急性に全身症状進行、呼吸困難、クリーゼを伴う

型：晩期重症型(late severe)、 型または 型で発症し、2年以内に 型にいたるもの

表3 <MGFA clinical classificatoin >

Class	眼筋型．眼輪筋の筋力低下も含む 他の全ての筋力は正常
Class	眼以外の筋の軽度の筋力低下． 眼の症状の程度は問わない
a	四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
b	四肢・体軸 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
Class	眼以外の筋の中等度の筋力低下 眼の症状の程度は問わない
a	四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
b	四肢・体軸 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
Class	眼以外の筋の高度の筋力低下 眼の症状の程度は問わない
a	四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
b	四肢・体軸 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下
Class	挿管．人工呼吸器の有無は問わない 眼の症状の程度は問わない (通常の術後管理は除く．経管栄養のみで 挿管されていない場合は b に含む)

表 4 < Quantitative MG Score for Disease Severity: QMG score >

方法	正常	軽度	中等度	重度
Grade	0	1	2	3
右方視, 左方視時の複視出現までの時間(秒)	61	11-60	1-10	常時
上方視時の眼瞼下垂出現までの時間(秒)	61	11-60	1-10	常時
顔面筋力	正常閉眼	抵抗を加えると閉眼	抵抗を加えなければ閉眼できる	不完全
100cc(4oz)の水の飲み込み	正常	軽度の誤嚥咳払い	強い誤嚥, むせ, 鼻への逆流	のめない
1~50まで数え, 構音障害が出現するまで*	50までいえる	30-49	10-29	9
座位で右上肢挙上(90°)(秒)	240	90-239	10-89	9
座位で左上肢挙上(90°)(秒)	240	90-239	10-89	9
予測肺活量(%VC)	80	65-79	50-64	<50
握力 右(利き手)男性	45	15-44	5-9	0-4
女性	30	10-29	5-9	0-4
左 男性	35	15-34	5-14	0-4
女性	25	10-24	5-9	0-4
臥位で頭部45° 挙上可能な時間(秒)	120	30-119	1-29	0
臥位で下肢45° 挙上可能な時間(秒) 右	100	31-99	1-30	0
左	100	31-99	1-30	0

* 原文では英語で、声を出して数えることになっている。

(QMG score 合計 0-39)

表5 <ADLスコア（免疫性神経疾患調査研究班 平成7年度研究報告）>

- 0：症状なし
- 1：軽微な症状のみにて日常生活、勤務、通学に支障なし
- 2：中等度の症状のため勤務、学校生活などが十分遂行できない
- 3：症状が強く、勤務、学校、外出などがほとんど出来ない。構音・嚥下障害もみられることがある
- 4：室内の移動、身の回りのことがかろうじて可能、構音・嚥下障害も強いことが多い
- 5：寝たきり、もしくは椅子に座ったまま、歩行不能
- 6：常時、もしくは時々、人工呼吸器装着