

脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2024

2024 年 11 月

日本神経学会
日本筋学会
日本小児神経学会
日本自律神経学会
日本神経化学会
日本神経科学学会
日本神経感染症学会
日本神経治療学会
日本神経病理学会
日本神経免疫学会
日本頭痛学会
日本てんかん学会
日本認知症学会
日本脳科学関連学会連合
日本脳卒中学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本末梢神経学会
日本臨床神経生理学会

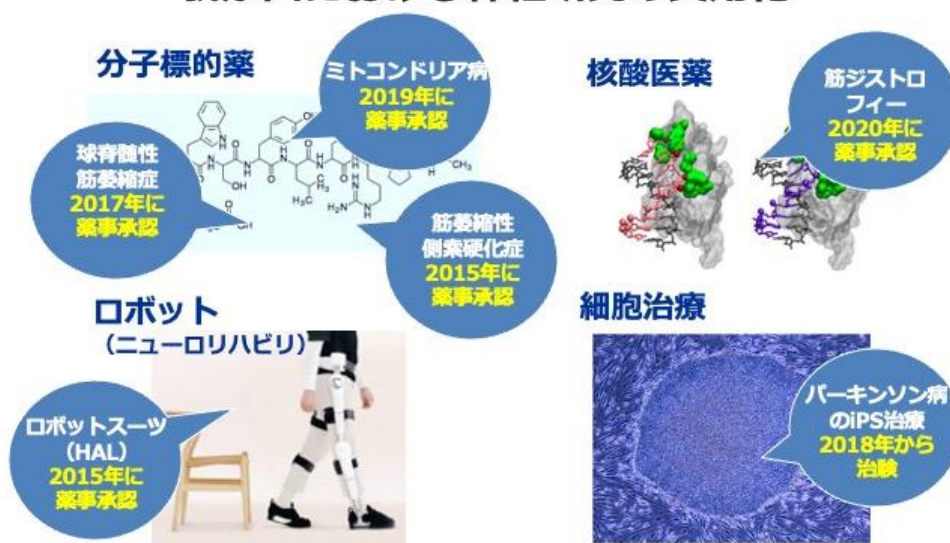
(1) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 我が国は 2010 年超高齢社会を迎え、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳神経疾患の有病率が増加し、最近 20 年間でほぼ倍増した。
- 脳神経疾患は難治性のものが多く、様々な神経系の機能障害により人間らしい生活が脅かされる。
- 認知症をはじめとして原因不明だった脳神経疾患の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修飾療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のためのブレイン・マシン・インターフェース（BMI）や再生医療の開発が必要である。

(2) 我が国における脳神経疾患研究：最近の成果

- 最近 10 年間に、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて数多くの脳神経疾患・筋疾患の DMT が世界に先駆けて薬事承認された：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）
- モルフォリノを用いた核酸治療が、筋ジストロフィーに対して実用化された。
- 我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- パーキンソン病への細胞移植治療など、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究が進んでいる。
- パーキンソン病の血液バイオマーカーを、世界に先駆けて開発した。
- 多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発疾患の遺伝的リスクを同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。

我が国における神経研究の実用化

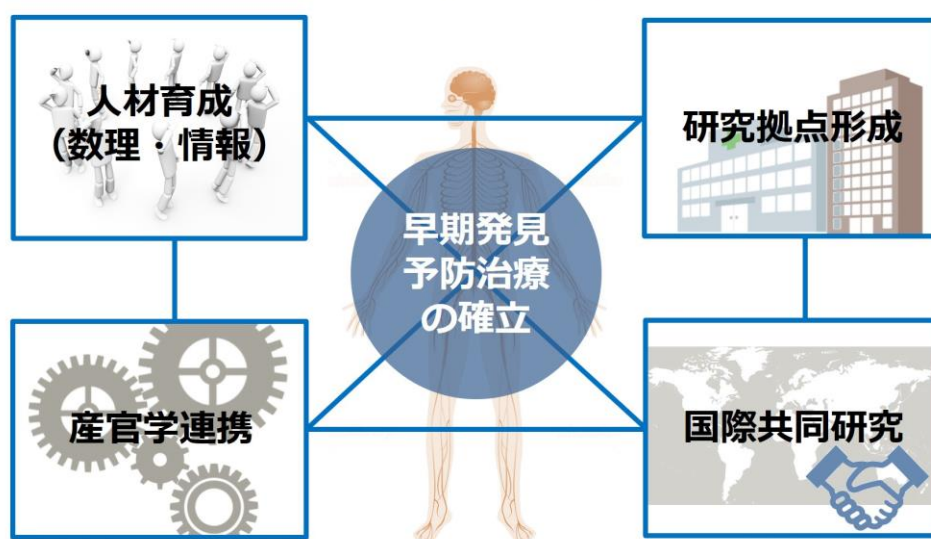


(3) 今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するために、下記の体制整備が必要である。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する**数理学・計算科学人材の育成**
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすための**レジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制の強化**
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 他の学術分野との共同研究や連携、人材交流などを通じたオープンニューロサイエンス実現のための**研究環境整備**
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発などを促進するための**多施設共同研究体制の整備と国際共同研究の推進**
- 国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入による、診療・教育の負担の増大による**研究力低下の阻止**
- 施策としての**疾患研究の拠点化推進**

脳神経疾患の研究推進に向けて



目次

1. はじめに	6
2. 総論	8
(1) 脳神経疾患とは	8
(2) 脳神経疾患克服研究の現状	9
(3) 脳神経疾患克服研究の意義・必要性	10
(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化	11
(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ	19
3. 各論Ⅰ（方法論別）	20
(1) 遺伝子・ゲノム医学	20
(2) 疫学研究・臨床研究	22
(3) トランスレーショナルリサーチ	22
(4) バイオリソース	23
(5) 動物モデル	24
(6) 核酸医薬・遺伝子治療	25
(7) iPS 細胞研究と細胞治療	26
(8) 人工知能（AI）・数理モデル	28
(9) 根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー	29
(10) バイオマーカー	30
(11) 神経病理	33
(12) 脳機能画像研究	34
(13) ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション）	35
(14) ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）	36
(15) 医療と介護・福祉	37
(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス	38
4. 各論Ⅱ（疾患群別）	39
(1) 脳血管障害	39
(2) 神経系腫瘍	42
(3) 神経外傷、スポーツ神経学	43
(4) 認知症、高次脳機能障害	45
(5) 発作性神経疾患（てんかん）	48
(6) 発作性神経疾患（頭痛）	50
(7) 神経変性疾患	52
(8) 神経感染症	56
(9) COVID-19	58
(10) 免疫介在性神経疾患	60
(11) 末梢神経疾患	62
(12) 筋疾患	64

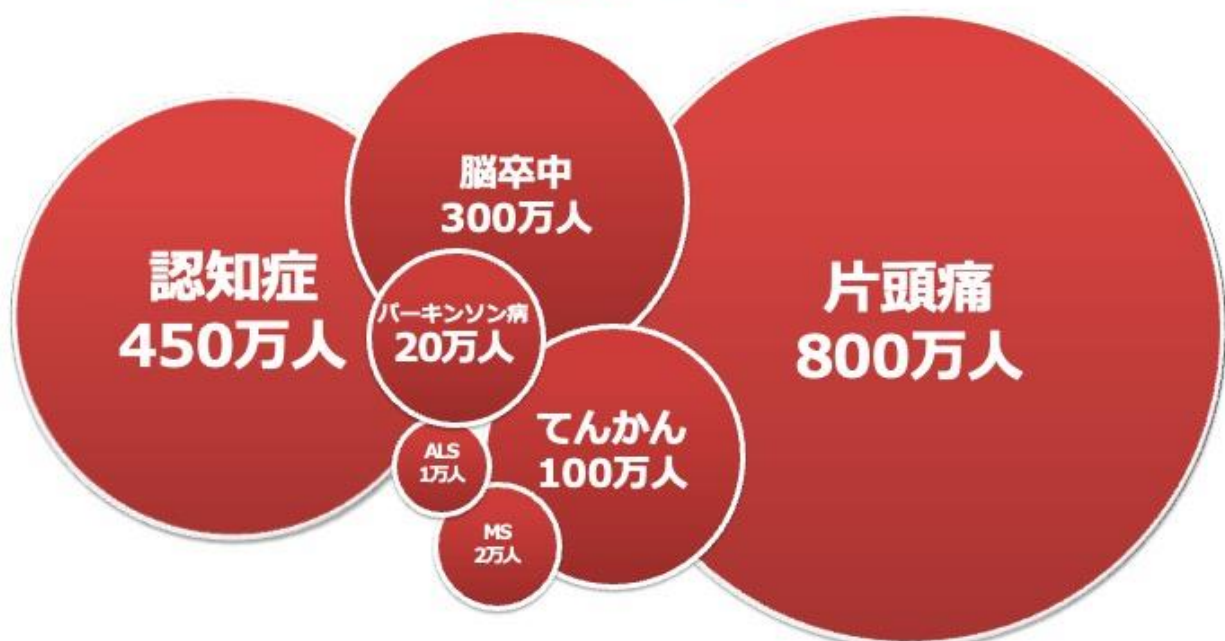
【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルス	Adeno-associated virus
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
AI	人工知能	Artificial Intelligence
ALS	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis
ASO	アンチセンス核酸	Antisense oligonucleotides
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	Brain-machine Interface
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	Coronavirus disease 2019
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
ELSI	倫理的・法的・社会的課題	Ethical, Legal and Social Issues
fMRI	機能的 MRI	Functional magnetic resonance imaging
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
GBS	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré Syndrome
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases
NIID	神経核内封入体病	Neuronal intranuclear inclusion disease
NIRS	光トポグラフィ技術	Near-infrared spectroscopy
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	Oculopharyngeal muscular dystrophy
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	Oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PPI	研究への患者・市民参画	Patient and Public Involvement
QOL	生活の質	Quality of life
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy
TTR	トランスサイレチン	Transthyretin

1. はじめに

脳神経内科は、脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋などをコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎である。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトの高次機能を構成する記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの脳神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの脳神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要かつ喫緊の課題といえる。そのためには、脳神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、脳神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋について共通した理解を得ていることが必要である。

脳神経内科は**社会のニーズ**に応える



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳神経疾患の有病率が増加していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成8年（1996年）は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の1.6%、推計入院患者数の4.5%であったが、令和2年（2020年）には推計外来患者数の2.3%、推計入院患者数の10.4%に増加している。脳血管疾患を加えると令和2年の推計外来患者数の3.4%、推計入院患者数の20.6%を占める。さらに令和4年（2022年）国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の46.9%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、脳神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

脳神経疾患の克服のためには、基礎・臨床神経学はもとより、生命科学、工学、環境学、統計数理学、情報学、心理学、言語学など幅広い分野のアカデミア・企業研究者が連携してイノベーションを実現する必要がある、その成果は疾患の治療や予防にとどまらず、福祉や経済の向上によるより良い社会の実現に直結する。日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての脳神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、連携する他学会と共同でここに提言としてまとめた。この提言が、脳神経疾患・筋疾患の克服を実現するための今後の政策など、産官学の活動方針に活かされることを祈念する。

2. 総論

(1) 脳神経疾患とは

脳神経内科が対象とする器官が担う機能は人間らしさを保つ機能といっても過言ではない。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその背景となっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は認知症であり、記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レヴィ小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省による令和5年の報告によれば2030年には我が国で520万人の人が認知症に罹患していると推計されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。髄鞘が障害される多発性硬化症には急性期の免疫治療やDMTが一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、徐々に神経細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらつき・喋りにくいなどの症状が進行する脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進むALS、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、多くが医療助成の対象となる指定難病である。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては脳神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手術、血管内治療を要する脳卒中（くも膜下出血を含む）、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心理的背景をもつ身体症状を扱う。脳神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療を担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

このように、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（Quality of life : QOL）を障害する度合いの大きさが特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、国内の患者数が200万人以上と思われるアルツハイマー病を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、わが国では行政的に希少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「指定難病」に指定して医療助成の対象とする対策を講じているが、脳神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「rare disease（希少疾患）」と表現されている）に多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

(2) 脳神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 450 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する脳神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。

主要疾患の治療・診断の進歩 (2014-2024)

脳梗塞	<ul style="list-style-type: none">・脳血管内治療の開発と普及・脳卒中センターの設立
認知症	<ul style="list-style-type: none">・根本的治療の開発と実装・発症前治療の開発
てんかん	<ul style="list-style-type: none">・新規機序の抗てんかん薬の登場・てんかん支援拠点病院の設立・整備
神経免疫疾患 (多発性硬化症など)	<ul style="list-style-type: none">・免疫調整治療(抗体医薬)の充実化・標準的治療のパラダイムシフト
パーキンソン病	<ul style="list-style-type: none">・デバイス治療の充実化・体液バイオマーカーの開発

脳神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行うべきかを明らかにすること（プレシジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきた。プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、後遺症を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっている。さらには、脳と外界とを人工的な回路などによって接続し、失われた機能を補綴する BMI 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、ALS などの神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。なかでも認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症に対する抗体医薬が実用化されたことは、研究・医療の両面で極めて大きなインパクトを有している。神経変性疾患の DMT 開発における我が国の貢献は極めて大きく、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、ミトコンドリア病 (MELAS)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) に対する DMT は我が国で行われた基礎・臨床研究の成果に基づいて世

界に先駆けて薬事承認されている。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの脳神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者を橋渡しするトランスレーショナルリサーチを成功させる必要がある。

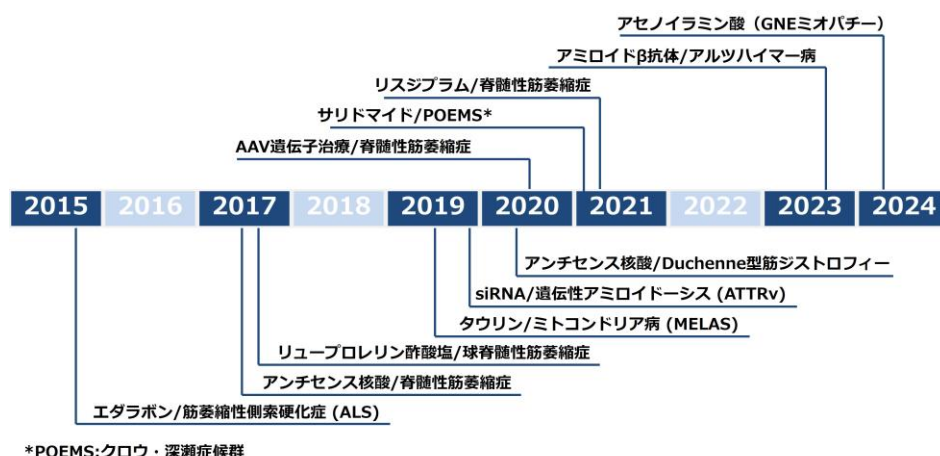
また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

（３）脳神経疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など、人の持つあらゆる機能をコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL と QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳の世紀」など、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。特に 2015 年頃から、これまで治療法が全く存在しなかった多くの脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、無治療であれば 2 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着が必要となる重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、さらには新生児スクリーニングに基づく予防的治療が実現しており、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。

治らない疾患から「治せる疾患」に



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や DMT が確立されていない疾病も多く残されている。その理由の一つは、神経細胞が、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。さらに、加齢性疾患が多いことから、認知症やパーキンソン病に代表されるように超高齢社会の進展に伴って、脳神経疾患の患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など、多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多くの脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

脳は推定で 1000 億個以上の神経細胞を包含する小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、脳神経疾患の克服研究はまさにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医療・薬品産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、米国のオバマ元大統領が、新しいニューロテクノロジーの創出を含む BRAIN Initiative プロジェクトを公表したことからも明らかである。海外にやや遅れたものの、我が国ではこれまで BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳神経疾患の原因遺伝子の同定、脳疾患発症における時間軸の解明やトランスレーションを目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績を挙げている。この我が国の伝統と特徴を活かしながら、脳神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調を通じて飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①-④で目指す DMT と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善や進行予防を目

的とする対症療法を開発する。さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病では病的タンパク質の蓄積や神経細胞脱落が起こっていても神経症状を発現しない発症前の時期（前駆期）が長く、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前の病態と自然歴の解明・超早期診断方法の開発・先制治療あるいは予防戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為に、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が急務である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成ならびに、そのような研究者が活躍できる経済的環境整備が急務である。また、2018年に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした脳神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。各論Ⅱ（方法論）とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。



A. 多階層オミックス解析拠点の確立

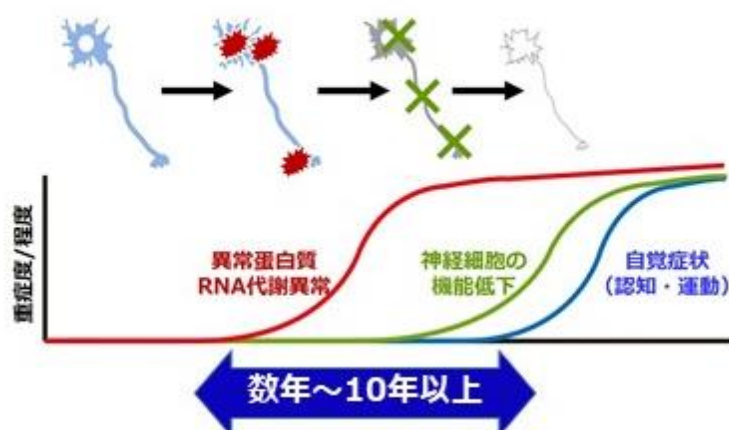
近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物質など、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる研究者と病態生物学と数理科学の双方に精通してプロジェクトを率いることができるPIの人材養成が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析にはAI、スーパ

ーコンピュータ、量子コンピュータなどの先進技術を用いたバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でゲノム解析を行うバイオインフォマティクスの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。特にアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常タンパク質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する DMT のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、遺伝子変異による機能喪失に基づく変性病態に対する遺伝子治療などの補充療法以外に、治療法として確立されたものは現在のところ乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となってきた。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりもかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が進んでいる。すでに SMA では、未発症乳児にアンチセンス核酸を投与することにより著しい有効性が得られており、新生児スクリーニングに基づく発症前治療が進められている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進み、アミロイドβ抗体医薬品が承認されたアルツハイマー病では、病態指標分子であるアミロイドβやタウを PET（ポジトロン断層法）や血液で検出することが可能となっており、こうした技術はαシヌクレイノパチーやタウオパチーなどの他の脳神経疾患にも拡大・普及しつつある。こうした研究を支えるためには、ゲノムやバイオマーカー（画像、血液）に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要である。

神経変性疾患に対する発症前アプローチの必要性



C. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS 細胞を含む）、ゲノム、脳脊髄液などのバイオリソースの収集が必要である。世界で最も普及している MRI や核医学画像の標準化と、統合的解析に資するデータ取得体制の整備も重要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も CIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、希少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database（NDB）としての利活用が望まれる。

D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入など大きな変化があり、さらに 2024 年 4 月から「医師の働き方改革」も開始され、診療・教育の負担の増大による研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文

発表が先進国の中で例外的に減少している。この状況下で研究力の復活のためには疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにすることが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されることが考えられる。

日本神経学会では、すでに疾患領域毎にセクションを設け、近年、その整備を充実させ、学術研究や診療向上に寄与する体制を構築している。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の班研究組織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALSなどで疾患研究コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

E. 治験・特定臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。脳神経疾患には認知症、頭痛、脳卒中、てんかんなど頻度の高い疾患が多い一方で、希少疾患も多いが、最近では希少疾患の治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには希少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、希少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験などの臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。脳神経疾患の中には、SBMA に対するリュープロレリン酢酸塩、ミトコンドリア病（MELAS）に対するタウリン、POEMS 症候群（クロウ・深瀬症候群）に対するサリドマイド、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するリツキシマブ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対するアセノイラミン酸など、医師主導治験により治療の実用化が実現したものが多く、脳神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、2019 年 4 月から臨床研究法が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とともに連携して整備していく必要がある。

F. 神経機能「再生」治療の実現

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な脳神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫

理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、一定の成果が得られている。わが国でも軽・中等度症例を対象としてiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の臨床試験が開始されており、将来の臨床応用が期待されている。また、栄養因子供給・抗炎症作用を有するグリア細胞移植などのアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、ALS、脳梗塞など多くの脳神経疾患がその対象になる。一見不可能にみえる膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生も微小環境を活用すれば可能になるかもしれない。事実、試験管内での眼球、下垂体など自己組織化技術を用いた神経組織誘導などの成功は、その実現性が十分あることを示唆している。前述の脳神経疾患研究拠点として脳神経疾患の再生治療研究を行う拠点が整備され、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究が進められている。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

G. 新規モダリティ治療研究の推進

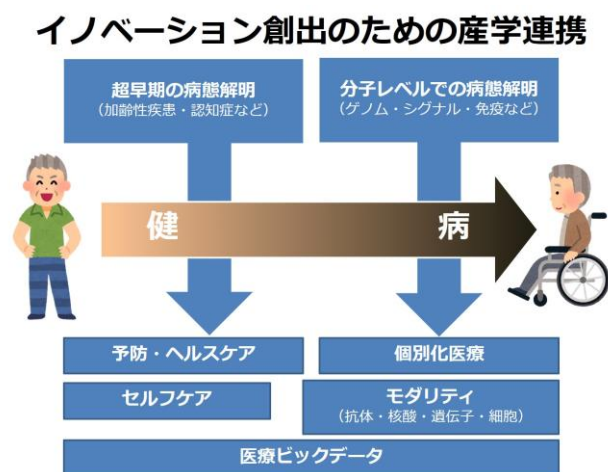
脳神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。変異遺伝子が毒性を獲得する、または機能を喪失することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に介入することができれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用したRNA制御治療（RNA-modulating Therapeutics）は、多くの脳神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸（ASO）、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。2023年4月に米国で、SOD1遺伝子変異による家族性ALSに対し、SOD1 mRNAを標的にして分解に導くASOであるトフェルセンが承認された。ハンチンチン産生を抑制するよう設計されたASOであるトミネルセンを用いたハンチントン病に対する治験も行われた。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際にSMAに対するASOは日米欧の規制当局で承認され、特に小児例では劇的な効果を挙げている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーのsiRNAも実用され、臨床で使用されるようになった。特に後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症などに対しても、ASOなどの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでにSMA小児例に対するAAVを用いた遺伝子治療が米国および日本でも上市されている。なお、SMAでは不可逆的な運動ニューロンの喪失や疾患進行の抑制のため早期治療介入が重要とされており、発症例のみならず未発症例であっても遺伝子検査によりSMAと診断されれば発症前投与が可能である。わが国ではパーキンソン病のAromatic l-amino acid decarboxylase

（AADC）遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALSや遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨

床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性・非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性がある。遺伝子治療研究は脳神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、CRISPR/Cas9 システムを用いた原因遺伝子変異の修復治療や、子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

H. イノベーション創造のための産官学連携

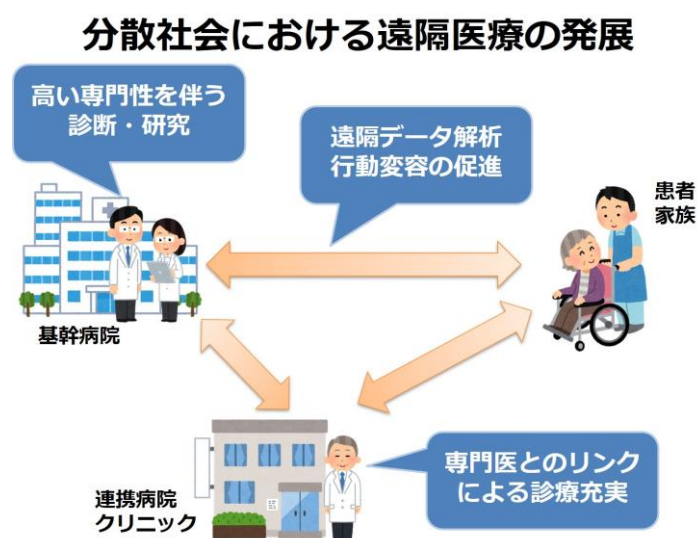
1980 年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の 20 年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年 AMED をはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業（スタートアップ）の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。特に感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に

基づくスマートシティ構想あるいは第5次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5Gの整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざる社会基盤であり、Society 5.0構想にもあるように医療情報とAIとの連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。一方、ソーシャルディスタンスが終わり、対面の診療や研究の重要性も再認識されている。今後メタバースやWeb3の普及によるIT環境の革新も予想され、脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマートホスピタルによる対面医療の充実とともにスマート医療の社会実装が必要である。



J. 脳神経疾患の倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues : ELSI）

他の疾患と同様、脳神経疾患についても医療倫理や研究倫理が重要であることは論を俟たないが、疾患特異的な課題があることを把握する必要がある。神経難病では、胃ろう、人工呼吸、苦痛緩和などを必要とする場合があり、アドバンス・ケア・プランニングの充実、終末期医療における shared decision making や認知症ケアにおける意思決定能力の低下への配慮など、疾患背景を踏まえて対応すべき事例が多く存在する。さらに、遺伝性疾患や認知症の先制治療に伴う発症前診断・リスク評価には遺伝カウンセリングを含む倫理的配慮が不可欠であり、着床前診断など生殖医療への対応も重要である。これらの課題には多職種連携と超学際的対応が必須であるとともに、研究への患者・市民参画（Patient and Public Involvement : PPI）の推進も重要である。

(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020－2030	2030－2040
孤発性・common disease の克服	認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成
遺伝性神経難病の遺伝子治療開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの発症前・早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の実用化
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明・治療法開発	片頭痛のプレシジョン・メディシンの確立
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	てんかんのプレシジョン・メディシンの確立
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害のテーラーメイド根本治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要脳神経疾患におけるニューロモデュレーションの確立	BMI 活用ニューロモデュレーションの開発
脳神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした脳神経疾患の新規治療法開発

3. 各論 I (方法論別)

(1) 遺伝子・ゲノム医学

A. 背景

脳神経疾患の克服を実現するためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、1980年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。1983年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性脳神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、SBMA や遠位型ミオパチーでは、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われ、薬事承認に至っている。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の脳神経疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。しかし、実際、GWAS により見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化 (variation) は、実は低頻度のものである (rare variant) と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に期待が高まっている。

B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性脳神経疾患、孤発性脳神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性脳神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ元大統領が 2015 年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

B1. 遺伝性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。遺伝性脳神経疾患は、臨床症候はもちろん、各疾患に特徴的な封入体（タンパク質凝集体など）を含め神経病理学所見も孤発性脳神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性脳神経疾患は少なからず存在する。これらの疾患に対しても、次世代シーケンサーの実用化により全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパク質の異常凝集とは全く異なる病態機序として、非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされている。我が国においても、希少疾患の調査、集積を行い、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②希少な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、③国際共同研究が重要となってくる。

B2. 孤発性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。孤発性疾患の病因解明には、低頻度の *variation* に注目して解析することが特に有用であると考えられ、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、膨大な数の孤発性脳神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000 名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては、脳神経疾患の発生頻度が生活習慣病などに比較して少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、低頻度 *variation* に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、脳神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2* の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は依然として高額で、長期間に継続が可能な大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。このような多額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、難病に関するゲノム医療の推進施策と連動して、収集されたリソース・ゲノム情報などを研究者コミュニティが広く活用できるようにし研究の

活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行うことが重要である。

(2) 疫学研究・臨床研究

脳神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。近年、脳神経疾患に限らず医学の広い分野で、UK Biobank に代表される大規模な公開データを用いた研究が世界的に主流となっている。脳神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、一方、頻度は比較的低いが介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い脳神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的高頻度の脳神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患政策研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて脳神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。自己抗体や遺伝子検査など、診断に有用な検査が保険収載されて臨床現場に広がっていく事も、幅広いデータ疫学調査の一助となると考える。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行われている。我が国でもこのような研究を推進するための研究体制の維持と整備が急務であり、遺伝カウンセリング人材の充実と PPI の推進が必要である。また、コホートから得られるデータやサンプルのシェアリングもこれまで以上に進めていく必要がある。

(3) トランスレーショナルリサーチ

脳神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な脳神経疾患の分子病態が明らかとなり、そ

れをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。

しかし、現在のところ、動物モデルでは成功しても、治験で成功した事例は多くなく、また治療標的の同定から治療薬の合成、非臨床における安全性・有効性の解析から臨床試験へと、極めて長い時間がかかることもボトルネックとなっている。こうした困難を乗り越えるには、革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。脳病理やコホートを活用した回路の分子基盤に迫るトランスレーショナルリサーチも重要である。また、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる脳神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体として規制科学（レギュラトリー・サイエンス）、トランスレーショナルリサーチの拡充を図る必要があり、その一環として脳神経疾患に関わるトランスレーショナルリサーチ研究拠点の整備を行う。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20～30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病やパーキンソン病などの発症前～超早期のコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

（４）バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国ではUK Brain Bank Network という統合データベースにより15000症例の脳組織が登録され、5000症例がコマーシャルに利活用可能となっている。我が国においても、日本ブレインバンクネット（JBBN：Japan Brain Bank Net）が平成28年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要8ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2024年3月現在2171例の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われているのが実情である。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS細胞樹立可能であるなどの国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が各組織において統一化されておらず、情報が統合されていない。さらに個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の

終了や研究代表者の異動などの理由により個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され継続的に利活用可能なバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、病態研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進することが必要であり、これにより貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率の低下という深刻な問題もある。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものではないため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

（５）動物モデル

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。例えば、全ライフステージを通じた精神・神経疾患のメカニズムを解明するには、比較的寿命の短い動物モデルが適している。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り解析する必要がある。

これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究が重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進され、世界に先駆けて脊髄小脳失調症 3 型の遺伝子改変マーモットセットの樹立に成功した。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。わが国でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかにするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、二光子顕微鏡と Ca イメージングによる神経回路解析、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づくモデル形成が進み、わが国も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI (fMRI) やポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET) といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



(6) 核酸医薬・遺伝子治療

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構の解明に伴い、RNA 制御治療薬としての核酸医薬は、多くの神経筋疾患に対する革新的な治療法として開発が急速に進んでいる。神経変性疾患に対する最初の

DMT が、2017 年に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸（ヌシネルセン）によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。また、ATTRv アミロイドーシスを対象とした siRNA 薬として、2019 年にパティシランが、2022 年にブトリシランが承認された。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸（ビルトラルセン）が 2020 年に承認され、日本発の初めての核酸医薬となった。2020 年には、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療薬オナセムノゲンアベパルボベク（ゾルゲンスマ®）が、遺伝子診断を受けた未発症例を含め SMA に対して承認された。2023 年には、SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症に対して、アンチセンス核酸（トフェルセン）が米国 FDA に承認された（日本では未承認）。

mRNA ワクチンは、COVID-19 に対する開発が急速に進み、全世界の感染拡大阻止に大きく貢献した。また、アンチセンス核酸、siRNA、mRNA 医薬以外にもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴ、など核酸医薬の新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患、筋疾患、ウイルス感染症、神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍性疾患など多様な神経筋疾患を対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は、分子設計から開発品の選定まで他のモダリティと比較して、速やかに進めることが可能であり、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが短期間で開発されたことから証明された。最近注目を浴びた事例として、神経細胞内セロイドリポフスチン症の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸（milasen）が開発され、2018 年に FDA に承認されたことが挙げられる。究極のカスタムメイド治療薬（N-of-1 治療）である点に加え、遺伝子変異の同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本の未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイド治療には、核酸医薬は適していると言える。また、核酸医薬による脳神経疾患治療には、中枢神経系への移行性が重要となるが、血液脳関門を通過する核酸医薬の開発など、薬剤送達技術も着実に進歩している。

核酸医薬の開発に際しては、新規の人工核酸や化学修飾の開発が、その医薬品としての性能に大きく影響するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップレベルにあり、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後、日本が核酸医薬の開発で世界のリーダーになるために、医学、薬学、工学、化学などの分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学での創薬基盤の社会的な整備が求められている。また、核酸医薬のヌシネルセンの薬価は 949 万円（3 回/年）、遺伝子治療薬のオナセムノゲンアベパルボベクは 1 億 6707 万円（1 回のみ）と極めて高額であることから、医療経済に与える影響に係る議論も引き続き重要である。

（7）iPS 細胞研究と細胞治療

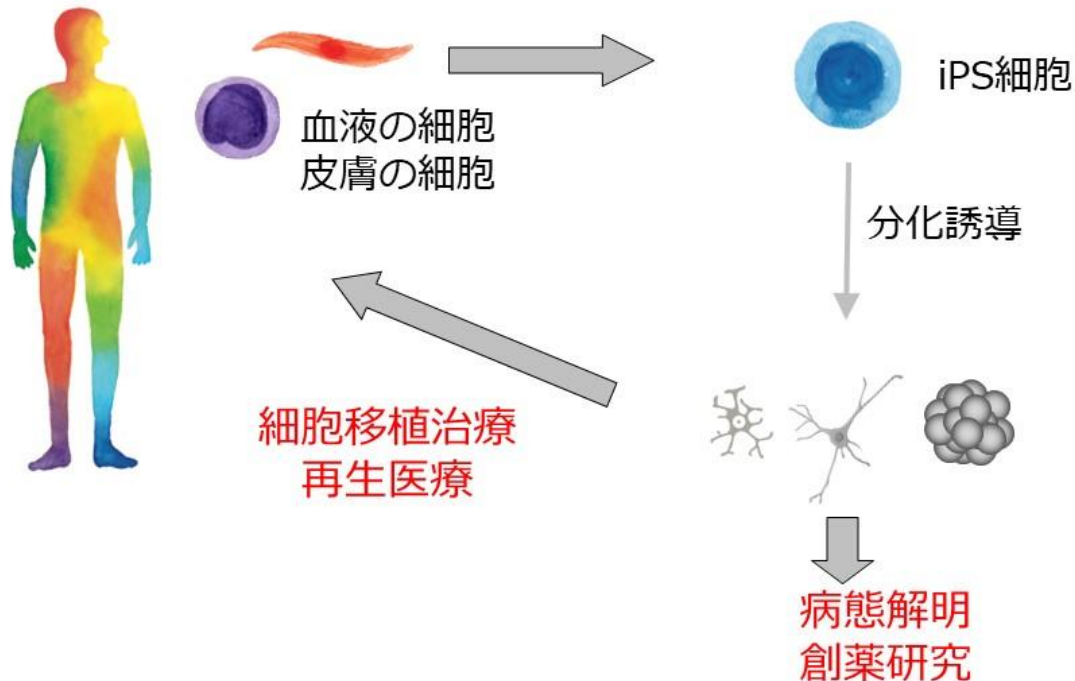
2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は 2 つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。脳神経内科領域におけ

る iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施され、それぞれの試験結果に基づき、次相の試験が準備中である。新たに、前頭側頭葉変性症について 1 件の試験が準備されている。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸医薬、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの評価に利用されている。iPS 細胞から作製した 3D オルガノイド技術が進展し、動物への移植により周辺の脳組織とのネットワーク形成が報告され、また、大脳と線条体、あるいは大脳と脊髄など、複数の部位のオルガノイドを融合させたアセンブロイドによるヒト神経機能・ネットワーク解析の基盤が構築されている。これらの基盤技術により、ヒト病態解明・創薬研究の新たな展開が期待されている。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。現時点で、腫瘍化などは報告されていない。脳神経内科領域においては、2018 年に、パーキンソン病患者に対して、iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2021 年は予定されていた合計 7 名の患者さんへの細胞移植が完了、2023 年末、細胞移植後の検査・観察が終了、2024 年に結果が公表される予定である。2021 年には、亜急性期脊髄損傷患者に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞の移植手術が実施された。iPS 細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014 年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特認認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、現在、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められている。

iPS細胞の医療への応用



©京都大学iPS細胞研究所

(8) 人工知能(AI)・数理モデル

AI は 1956 年に提唱された。AI の概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて 1) 人間のような意識や思考を持つ AI を研究する流れと、2) 特定の目的に特化した AI (画像認識、音声認識、囲碁、将棋など) を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000 年代に入り、コンピューターや GPU (画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ) の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、AI を用いた画像認識技術は特に革新的な進歩をとげた。近年、FDA も複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CT を用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでの AI のように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない希少疾患への対応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデー

タに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的信息など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に広がっている。この 2 年の間でも、脳梗塞の再発予測や超早期 MRI 診断最速化、てんかんの診断や病型分類、認知症の早期診断や発症予測、パーキンソン病における AI を用いたモニタリングシステムに基づくリハビリテーションの最適化や自宅における運動状態の評価など、枚挙に暇がない。

今後、実臨床の現場において、モバイルヘルス情報としての自然言語、自宅における動きに関するセンサー情報、スマートウォッチを用いた心拍数や行動状態、**eye tracking** などのデータを包括的に含有する必要性や、血液、尿、皮膚などのバイオサンプル解析結果から得られる情報、環境や社会状況に関するデータを含有する必要性が高まることは容易に想定される。また、それらを取り入れることが出来る次世代の電子カルテシステムの構築を含めたスマートホスピタル構想の取り組みを加速させることは、脳神経内科領域に因らず、喫緊の課題である。

一方、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、**common disease** の手法を **rare disease** の多い脳神経疾患に当てはめるには、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題（新 NP 問題）をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

また、生成系 AI の普及には目覚ましいものがあるが、特に言語モデルや画像生成 AI の利用に関しては、いくつかの問題点がある。特にデータの質と量に依存する精度、多様な臨床像を呈する神経変性疾患に対する診断や治療計画の複雑さへの対応、医療倫理への適合性、患者のプライバシー保護、そして最終的な臨床決定への AI の統合に関する医師の関与などである。これらの課題は、AI 技術のさらなる発展と共に、適切なガイドラインと規制策の導入により克服される必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

（9）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占め

るなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった希少遺伝性疾患においてむしろ DMT の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきた。また、不可逆な病変が少なく有効性がより高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象として、いわゆる先制治療を目指した開発研究、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うための体制を検討する研究に積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、ゲノム医療の発展と共に発端者の遺伝学的検査に直接携わる脳神経内科医やその他医療職、さらには検査を受ける患者及びその家族のゲノムリテラシー向上のため、臨床遺伝領域の専門家と協力しながら学会として主体的に取り組む必要がある。また、これまでのモデルは、「根治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究の一部として行うものや、DMT が確立した疾患の発症前診断や保因者診断など、治療法開発時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制整備が必要である。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査についても、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政、さらには患者当事者や市民を交え検討を重ね、慎重かつ適切に対応することが求められている。

多因子遺伝病とされる孤発性脳神経疾患についても、ゲノム研究の進捗により単一遺伝子疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における *APOE*、パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2*、進行性核上性麻痺における *filamin-A* などのバリエーションが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果はハイリスク集団への予防的介入など Precision Medicine 推進につながることで期待される一方で、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。アルツハイマー病など頻度の比較的高い疾患では対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。わが国においてゲノム医療を進展させるために 2023 年 6 月 16 日に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療法）」が公布、施行されたが、日本神経学会においても遺伝医療に関する課題対策委員会を組織し、脳神経内科領域におけるゲノム医療の実用化を図っている。

（10）バイオマーカー

脳神経疾患の高精度診断および根本治療法の確立は喫緊の課題であるが、実現するためには疾患をバイオリジカルに理解することが重要である。そのためには診断と病理を正確に反映するバイオマーカーの開発が必須である。本提言では最新のバイオマーカー研究の進捗状況について述べる。脳神経疾患の

頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は基本的には神経学的所見の評価に基づいて診断され、脳神経内科専門医以外では診断が困難になる事態がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など臨床症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオリジカル診断システムを構築する必要がある。そのためには、疾患の診断及び進行の状況を正確に反映するバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[<https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf>, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/脳脊髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。また最近では、表情や会話パターンを AI が解析して認知機能を推定するようなデジタルバイオマーカーも新しい領域として活発な研究が行われている。

現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体やミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体の発見は多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイド PET、タウ PET の開発における認知症疾患の診断、脳脊髄液タウ蛋白や脳脊髄液 β アミロイド蛋白の定量による認知症疾患の鑑別、髄液、唾液腺、皮膚、血液における α シヌクレイン seed amplification assay (SAA) によるパーキンソン病及び関連疾患の鑑別、血液ニューロフィラメント L の測定による神経変性の把握などが可能となっている。現在、アルツハイマー病では、 β アミロイドの検出を「A マーカー」、タウの検出を「T マーカー」、神経変性や神経障害を「N マーカー」として、これらのバイオマーカーにより A/T/N 分類を定め、バイオリジカルに疾患ステージングを行う国際的な診断・層別化の枠組みが、研究領域では標準的なものになっている。また、ハンチントン病では CAG リピートの数と臨床症状の相関を示し、疾患の進行をステージングしている。パーキンソン病に於いても SAA による α シヌクレインシードの検出、ダットスキャンや神経メラニン画像によるドパミン神経変性の検出、リスク遺伝子の検出を軸にバイオリジ

カルな診断と疾患ステージングが提案されている。しかしながら、脳神経領域の診療向上に寄与する優れたバイオマーカーの多くは診断に関連したものであり、病態の進展予測、治療効果の判定など正確なバイオリジカルステージングを定めることに資するバイオマーカーは未だに不十分である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーの開発が課題である。今後、統計学およびAIの発展により、ビッグデータを層別化し次元削減などを行うことで、マルチモーダルなデータを一元化し数理モデルを作成し、診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが開発されれば、未来型のテーラーメイド医療を実現できる可能性がある。

また、高齢化社会を迎えて、マスクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・脳脊髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、脳脊髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーの充実が必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしていく必要がある。中でも、他の動物種にも translatable なバイオマーカーの開発およびバイオマーカーによる層別化治療の開発は急務である。



（１１）神経病理

神経病理は脳神経内科、精神科、脳神経外科疾患の正常からの逸脱を評価する。精神科領域の神経病理は脳神経内科では臨床神経症候学がそれにあたる。それに加え、体液バイオマーカー、神経放射線画像、末梢神経・筋、皮膚生検、剖検診断が含まれる。疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、QOL を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたリソースと、剖検で得られた脳・脊髄・末梢神経・筋・全身臓器リソースにより、疾患の根治療法の開発を目指すことが目的である。日本病理学会との協力の元、全身剖検診断を基盤にしたブレインバンクリソース構築は、国際的に類をみない。欧米においてブレインバンクは死後脳のためのリソース構築であり、主に理学博士が診断でなく所見として記載する点で質が問題となる。しかしパテント獲得のための戦略物資として、国家レベルでの研究費援助とネットワーク構築により、数の点でわが国を凌駕しており、量より質の戦いを余儀なくされている点、改善が必要である。

わが国の神経病理診断は、日本神経学会が日本神経病理学会の協力の下、オールジャパンで取り組んできた、プリオン病サーベイランスが基盤を形成している。臨床診断として、神経症候学、放射線画像、体液バイオマーカー（RT-QuIC を含む）、ゲノム解析が、剖検診断として、免疫組織化学、凍結脳を用いた免疫化学、マウスへの伝播実験が基本となる。アルツハイマー病を含む神経変性疾患は、プリオン病をプロトタイプとする仮説が支持を得ており、神経病理学会ブレインバンク委員会の指導はプリオン病サーベイランス委員会に準じている。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。神経放射線学会、神経科学会の協力の下、形態・機能画像、fMRI などとの関連を迫及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待されアルツハイマー病疾患修飾薬の開発と実践で用いられているアミロイド PET は、献脳同意登録者の生前画像と剖検所見の対比による実証研究により実用化されたものである。

蛋白・ゲノム解析と形態病理を結びつける手法は分子病理と総括される。これらは神経化学会、遺伝子治療学会、神経学会、神経病理学会が緊密に協力することで推進している。大規模ゲノムデータベースとの連携では、バイオバンクジャパン参加者を生前献脳同意登録にリクルートし、包括的ゲノム研究を行う試みが最近スタートし、発展が期待される。

ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、希少疾患を含む難治性脳神経疾患の剖検例の確保と、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの品質管理が可能となる。疾患の自然歴調査にも貢献しうる。早期診断手法の開発治験、神経治療の薬開発治験へのリクルートと、最終診断による実証研究が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトンを運ぶ運動は、患者・医師・研究者の希望である。また診断の確定した多数のブレインバンク登録例を用いた統計研究は統計神経病理と呼ばれるが、Braak の Alzheimer 型神経原線維変化の進展ステージ分類のように、疾患の全体像を把握し、治療戦略を組み立てる上で大きな役割を果たしている。わが国のブレインバンクでも同様の国際貢献努力を継続している。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経専門医脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、わが国においてはこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。わが国では国立病院機構を中心に努力を継続しており、体制の強化が求められる。

ブレインバンクを維持し継承する次世代若手育成のため、日本神経病理学会は認定医制度を2020年度に発足させ、日本病理学会の協力を得て、全国に神経病理教育拠点を構築し、認定医登録を推進している。これは未来への希望であり、維持・発展をしていく必要がある。

（12）脳機能画像研究

人の脳をシステムとして理解し、どこがどのような関連を持って異常を呈しているかを明らかにするために、ヒトの脳のより詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その一環として、解剖学的、機能的な神経回路網を同定する研究「コネクトーム（神経回路の地図）研究」が行われており、疾患の診断や病態把握への応用が検討されているほか、従来とは異なる脳領域の役割も報告されている。さらに、わが国で提唱された「デコードドニューロフィードバック」法をはじめとし、ネットワーク情報に基づいて脳の状態を望ましい方向に導く技術の医療応用も提唱されている。

通常使われている3テスラをしのぐ超高磁場のMRI機による、組織学的な脳構造や線維連絡の解析ならびに ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{23}Na などの脳内安定同位元素の画像化も期待されている。現在、日本では7テスラ機が数台稼働しているのみで9.4テスラ機は稼働しておらず、日本の神経画像研究を世界最先端の水準にするためには、9.4テスラ機の導入ないしは独自開発がもとめられる。

脳をシステムとして研究するために基盤となるコネクトーム研究は、海外に比して遅れている。この原因の一つに、従来の画像解析とは桁の異なる大容量で顕著な多様性を有するというデータを処理するために重要な情報工学者やMR物理士など人材が少なく、また医学教育でも十分に引き上げられていないことがあげられる。わが国でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備、ならびにこれらを支える大型予算確保が必要である。また、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、AI技術との相性が良いと期待されるが、AIや数理に精通した神経研究者や脳神経内科医の育成も急務である。

PETは多様な脳内環境変容を定量的に可視化する画像技術である。神経変性疾患においては、病態評価に基づく発症前を含めた超早期診断、客観的な病期評価、予後予測における有用性が示されているほか、疾患修飾薬開発など創薬過程において不可欠な基盤的技術となっている。我が国でもタウに引き続き、シヌクレインを可視化する技術開発が進んでおり、当該分野においては国際的にもトップレベルの高い競争力を持つ研究推進がなされている。さらに神経変性疾患の脳内エピゲノム変化を評価するために、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的とするリガンドや、脳内環境の恒常性を評価するために、オートファジー-リソソーム系を標的としたリガンドの技術開発も萌芽しつつある。また高い空間分解能を有しながら、開発コストと被ばく線量の低減が可能な脳撮像に特化したわが国初のPET装置も開発され、販売も開始されている。今後、わが国において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する

脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応拡大、②臨床施設に現存する PET の脳研究への活用、③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、多様な PET リガンド開発ならびに解析の技術を有する脳画像研究拠点の老朽化対策を含む緊急整備、④高性能な国産 PET リガンドならびに装置の普及促進などが求められる。

最後に今後わが国への導入ないしは技術開発を検討すべき画像技術としては、①精緻な PET 画像が得られ脳代謝と脳形態の同時撮像も可能な超高磁場 MRI と PET を組み合わせた PET-MRI、②撮像場所を選ばず、集中治療室などにおける持続的な脳機能モニターを可能とする光画像法や音響画像法、③海外で利用可能となった撮像法、製剤、解析技術などをタイムラグなく導入できる仕組みの構築などがあげられる。分子病態研究と先駆的脳画像技術を用いたシステム神経学研究を統合し、世界に伍する脳神経疾患研究を精力的に推進していくことが期待される。

(13) ニューロ・リハビリテーション (ニューロモデュレーション)

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中と認知症である。脳卒中は、昨年死因の第3位から4位になったが、平成16年（2004年）には169万人であった患者数が現在推計約300万人と急増している。脳卒中は、発症すれば社会復帰できる患者は約3分の1に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失などQOLに与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用である。また近年では、神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。この点から、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となってきた。例えば、脳神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は脳卒中をはじめとする脳神経疾患に対する有効性が示されている。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても、我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、我が国の得意とする HAL®（Hybrid-Assisted Limbs）などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。医療用 HAL®については2023年10月に HTLV-1 関連脊髄症及び遺伝性痙性対麻痺の2疾患の適応追加が承認され、実臨床でも幅広く活用されるようになっている。この先行して

いる利点を生かし、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国での DALY を延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

(14) ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術である BMI は、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALS や筋ジストロフィーなどを含めた様々な脳神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動・コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンドの操作なども可能となっている。運動制御型 BMI 技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立、と②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の2点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法（侵襲型 BMI）と、脳波、fMRI、NIRS（光トポグラフィ技術）などを用いた精度は低い非侵襲的な測定方法（非侵襲型 BMI）があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。近年、侵襲型 BMI として、米国 Synchron 社が開発した血管ステント型 “Stentrode” の臨床試験が4名の患者で実施され成功を収めたと報告されている（Mitchell et al, JAMA Neurol 80:270-278 (2023)）。さらに米国 Neuralink 社が開発した埋め込み型チップ “N1” も臨床試験を開始したと報道されている（2024年1月30日付、Elon Musk 氏の X より）。他方、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している脳神経内科をはじめとする臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野や AI に関する技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

(15) 医療と介護・福祉

本提言は、脳神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、MR ガイド下集束超音波療法など新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実が患者の QOL 向上には不可欠である。

脳神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の脳神経疾患を担当する診療科としては、約 9,500 名という脳神経内科医数、約 6,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。特に、脳神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、脳神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、脳神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。

また、多彩な脳神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、脳神経疾患に関する医療供給体制などについて改善を進める。上述の新規治療の導入で変化する医療連携を速やかに構築することは重要な課題である。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者の ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、医療資源不足を補う良質な遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。新型コロナウイルス感染者の神経後遺症 (brain fog などの long COVID) に対する医療体制の構築も必要である。ポストコロナの医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

最後に我が国は度重なる水害や地震などの災害に見舞われていることから、難病を含む脳神経疾患患者の災害支援に関する研究がきわめて重要である。災害発生時における難病患者支援に加え、平時からどのように準備し、支援体制を構築するかは喫緊の課題と言える。

(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム“として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に解析することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ様々なオミクスデータを用いた研究をマルチオミクス解析と呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきた GWAS は近年、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報との統合により大きく解釈性が向上している。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を1細胞レベルの精度で観察することが可能となっている。これらの技術革新により、脳神経疾患の時空間オミクスなどを通じて病気の進行を予測するシミュレーションを開発することが可能になると考えられる。

近年、学術雑誌や研究資金配分機関により、研究データの共有・公開（オープンデータポリシー）が求められている。そのため、公共オミクスデータベースから多くの公開データを取得して研究に活用できるようになった。オミクス情報が増加するに伴って脳神経内科学領域でも情報解析の実施を行うバイオインフォマティクスの重要性が年々高まっている。オミクス情報解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報工学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であり、人材育成が急がれる。また、複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、学会主導でブレインバンクをはじめとするバイオリソースを全国規模で収集し、データ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組み作りとその維持のための資金確保が必要である。

4. 各論Ⅱ（疾患群別）

（1）脳血管障害

トピックス

- 脳梗塞急性期では、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、tPA静注療法と機械的血栓回収療法の併用や単独治療の選別など、有効性を最大化し危険性を回避する治療戦略確立のための臨床研究が進められている。
- 急性期抗血小板療法や、脳卒中再発予防として新たな抗凝固療法の開発など、最適な薬剤選択、慢性炎症などを標的とした再発予防治療などがさらに進められるべきである。
- 磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニューロ・リハビリテーションの研究が進められている。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療療法の開発が進んでいる。
- 腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中の関係について、疫学、診断法、治療介入戦略などの検討が進められている。

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」脳内細動脈の破綻による「脳出血」脳動脈瘤破裂などによる「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第4位（悪性新生物、心疾患、老衰に次ぐ）要介護性疾患の第2位（寝たきり原因の約3割）を占める。総患者数は約280万人と推定されており、高齢化に伴いさらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸、慢性腎臓病など多くの危険因子が判明しているが、その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。最近では、口腔内細菌と脳出血との関連も指摘されている。従来、脳卒中は多因子疾患で遺伝子の関連は薄いとされてきたが、ゲノム解析手法の著しい進歩とともに、HTRA1遺伝子変異と重度の脳小血管病、RNF213遺伝子多型と頭蓋内血管狭窄など、脳卒中発症に関連する遺伝子の特定と治療戦略の探索が進められている。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であると考えられ、Embolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS)の概念が提唱された。近年、このESUSの概念に関して見解が分かれているが、ESUSの塞栓源である卵円孔開存に対する経皮的卵円孔開存術や心房細動検出の植え込み型心電計が普及している。また、心房細動に対する経皮的左心耳閉鎖術など、新たな医療機器を用いた塞栓源治療が実施可能となってきた。

危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症の予防効果は不十分である。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進することが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。非心原性脳梗塞再発予防の抗血小板薬はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが従来から使用されてきた。2021年12月、日本人に多いとされるCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいとされるプラスグレルがアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞での使用が承認された。今後、更なる再発予防策の臨床開発が必要である。

急性期治療に関しては、発症後 24時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、脳神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性適応拡大などに積極的に貢献することが期待される。また、発症後 4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の 5%に過ぎず、その効果は限定的である。有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。海外で開発中のテネクテプラゼはアルテプラゼを上回る血栓溶解効果が報告され、欧米では正式に薬事承認された国も出てきている。わが国でもテネクテプラゼの導入のための臨床研究が実施中であるが、ドラッグラグを最小化する対策が必要である。また、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、内科的治療と外科的治療の組み合わせや順序の最適化など、有効性を最大化し危険性を最小化する治療戦略確立のための臨床研究が国内外で進められている。脳卒中診療体制の充実のため脳卒中・循環器病対策基本法が2018年12月に国会で成立し、2023年3月には第2期循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。各都道府県で一次脳卒中センターが認定され、また局所血栓回収療法が可能な施設は一次脳卒中センターコア施設に指定され、救急診療体制の充実が急ピッチで進んでいるが、その中で脳神経内科は脳神経外科とともに主要な役割を担ってきている。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法の開発を進めるべきである。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。さらに、AI(人工知能)を活用した画像診断補助や再発リスクの評価補助、最適治療法選択補助など、脳卒中診療全般における更なる精緻化、最適化の検討が進められるべきである。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であり、急性期リハビリテーションの均てん化と標準化が進められている。また磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニュー

ロ・リハビリテーションの研究が進められている。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS 細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治療・予防ストラテジーの開発を推進する。

近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソンニズム、脳卒中後てんかんや、アルツハイマー病などの変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や アメリカ国立衛生研究所（NIH）では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要があるが、遺伝性脳小血管病である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝病（CADASIL）に対して、アドレノメデュリンや塩酸ロメリジンを用いた臨床研究が進行中である。

以前から、がん関連塞栓症による脳卒中の存在は知られていたが、近年、腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中に関するレジストリ登録等の研究が進んでいる。日本人の死亡原因の第1位が悪性新生物（がん）、第4位が脳血管疾患であり、両者の合併例も多い。しかし、両者の合併例には、治療介入戦略をはじめとして多くの課題やアンメットニーズがあるため、脳卒中診療とがん診療に関わる多職種による幅広い取り組みと職種間の相互連携が必要である。

(2) 神経系腫瘍

トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある。
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システムが開発されている。
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている。

神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当している。しかし、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず訪れるのは脳神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。

また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では脳神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では脳神経内科が脳神経外科や患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法などの内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといって過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、海外と同様に脳神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医（neuro-oncologist）が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

(3) 神経外傷、スポーツ神経学

トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE）の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

我が国では、急速な高齢化ならびに地域スポーツの普及に伴って、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりではない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記憶力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。米国では退役軍人で同症状の発症率が高いことも知られている。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では ATE/CTE として脳神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。最近 PET によるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。わが国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については脳神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Plan にもあるように、スポーツに関連した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、脳神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症と ADL に及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、脳神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。脳震盪を生じうるラグビー、アメリカンフットボール、柔道などでは競技におけるガイドラインも作成されている。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関連した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症、運動障害など）を対象として、診断、病態生理、治療について

検討するとともに、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

(4) 認知症、高次脳機能障害

トピックス

- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された。
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬がわが国でも承認された。
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる。
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である。

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2024年には国内で443万人(65歳以上の高齢者の12.3%)と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、計800万人もの認知症性疾患を有する患者が存在し、高齢者の約3割は認知症ないし軽度認知障害を有すると推計される。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し克服することは、高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

2000年代後半から行われてきたアルツハイマー病バイオマーカーの確立を目指したADNI研究などの多施設共同研究の結実として、2012年にNIA-AAによりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期AD(プレクリニカルAD)の診断が可能となり、さらに2018年にはバイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的な診断基準(いわゆるAT(N)システム)が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイド β 、タウ、神経変性の3種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でもJ-ADNIなどが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられる。そのため、いかに強固な研究体制を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高い状況ではあるが、侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められている。

アルツハイマー病は神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きであった。その中で、昨今、複数の抗アミロイド β 抗体薬が第2/3相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。2021年アデュカヌマブが最近米食品医薬品局(FDA)で認可されたが、効能実証の不確実、アミロイド関連画像異常(Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA)などの懸念事項によりわが国での承認は見送られた。しかし、抗プロトフィブリン抗体薬であるレカネマブが昨年FDA、そしてわが国で承認され、臨床現場での使用が可能になった。この流れに即応できるような、安全性確保と患者登録、並びに診療連携システムの準備が必要である。薬剤の有効性を最大化す

るため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010 年代前半から行われている A4 study や DIANTU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカルアルツハイマー病や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート（Trial Ready Cohort; TRC）の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

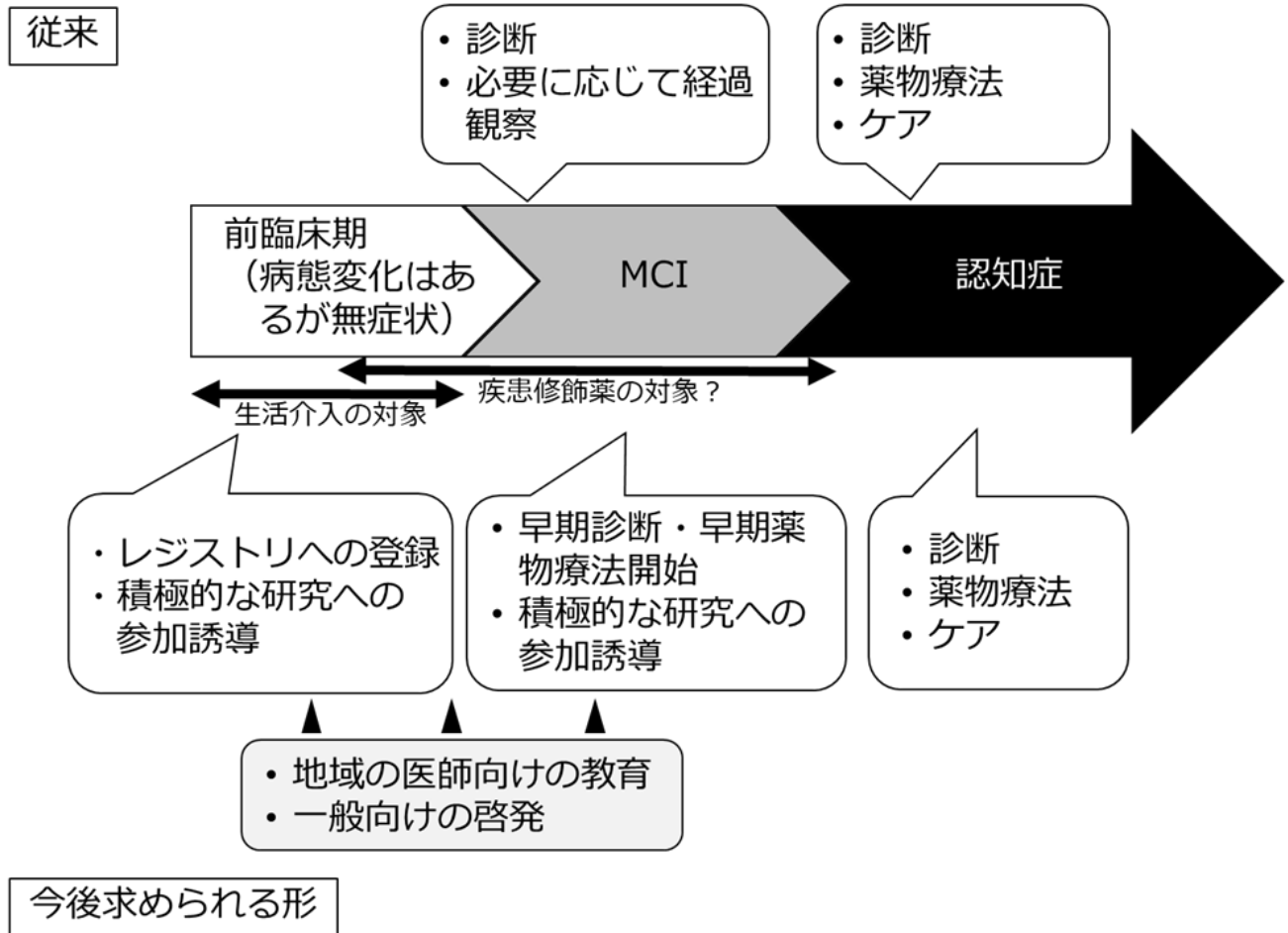
アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。また、認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療・予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は老化そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。

さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、様々な精神疾患の症候と共通点が多い。そのため、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している脳神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、脳神経内科の重要な使命と考える。

認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト



(5) 発作性神経疾患（てんかん）

トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった。
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった。
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイスの開発が望まれる。
- ネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療の開発が望まれる。
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である。

てんかんは 100 万人単位で発症する頻度の高い脳神経疾患である。超高齢社会の到来で発症率・有病率とも小児・青年と高齢者に 2 峰性の分布となった。生命予後は悪くはないものの誰にでも起こりうる疾患であり、QOL の高い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防・治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、抗てんかん発作薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになってきた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん発作薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約 3 割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん「原性」薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん支援拠点病院（現在 29 都道府県に限定）や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。世界的にみても、WHO が 2022 年 5 月からの 10 年間にわたる「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界行動指針、Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP)」を承認し、てんかんにおいては患者の 90% がてんかんは治療可能な脳の病気であることを理解し、80% が適切な抗発作薬を享受することができ、70% が良好に発作が抑制されていることを目指す、という目標が掲げられている。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。結節性硬化症で注目された mTOR 経路の遺伝性変異（生殖系・体細胞変異）が限局性皮質異形成でも生じることが明らかとなり（mTORopathies）、mTOR 阻害剤などによる precision medicine の可能性から注目される。臨床神経生理・

病理・数理の融合研究から、てんかん発作（急性症候性発作、慢性てんかん）では、ニューロンだけでなく、アストロサイトの積極的関与が明らかとなってきた。マクロレベルでは、脳波・機能的 MRI 同時計測や頭蓋内電極を用いた機能的結合（皮質律動）や因果的結合（皮質皮質間誘発電位）解析から、てんかんのネットワーク病態が明らかとなってきた。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガノイドや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。高齢発症てんかんは、疫学研究から脳血管障害やアルツハイマー病など変性性認知症と密な連関があることが明らかとなってきた。病態解明に向けて、シナプス過興奮、異常タンパク蓄積、神経血管ユニット障害の関連に焦点を当てた基礎・臨床研究の推進が望まれる。

治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携から、神経救急の現場や在宅で簡易に使用できる超小型脳波計の開発、脳波診断における AI の活用、発作予知のウェアラブルデバイスの開発、ビッグデータからの個別化治療の推進が期待される。現在、デバイス治療として迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation: VNS）に加え視床前核の脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）が保険収載されている。北米では頭蓋内電極でてんかん焦点から発作発射を検知し高頻度電気刺激で介入する応答性神経刺激療法（responsive neurostimulation : RNS）が上市されている。これらの刺激療法は長期の刺激介入により発作抑制率の増加が報告されるが、その機序は未だ明らかでない。頭蓋内電極からの微小な電気刺激による刺激誘発脳電位（皮質皮質間誘発電位）を用いた因果的結合解析からはてんかんネットワーク病態の関与が推定される。ニューロモデュレーション効果の包括的理解には、分子・神経回路・ネットワークレベルでの学際的研究が望まれる。てんかんネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療が可能となれば、薬剤抵抗性てんかん患者の第3の治療として大いに期待される。

てんかん診療医の育成

若年から高齢発症まで、
成人てんかん診療の担い手
である脳神経内科医の育成



てんかん診療体制の構築

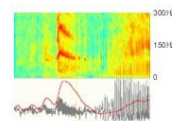


てんかん支援拠点病院の整備による
医療・福祉ネットワークの構築

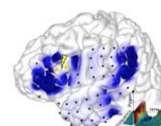
学際的てんかん研究の推進

多階層・学際的な研究開発による
病態解明、診断向上、根本治療薬の開発

AMPA受容体の機能解析
とPET画像研究への展開



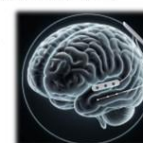
広帯域脳波の数理解析や高周波活動によるてんかん焦点の
バイオマーカー探索



機能的ネットワーク解析に
よる病態解明と脳活動制御
法の開発

最先端のデバイス治療の推進

埋込型の発作感応型脳刺激装置や
深部脳刺激によるニューロモデ
レーションの研究開発



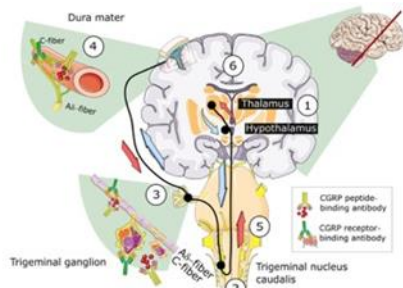
てんかんの 包括的診療・教育・研究の 推進

(6) 発作性神経疾患（頭痛）

トピックス

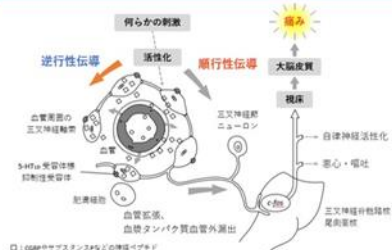
- 抗 CGRP 抗体薬、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療がわが国でも承認され成果をあげている。
- 頭痛の診療ガイドライン 2021 が作成公開された。
- 脳機能画像、分子生物学的手法を用いた片頭痛の病態に対する脳科学研究がすすめられており成果をあげている。
- 片頭痛の病態に CGRP や PACAP38 が関与していることが明らかにされ、治療薬開発のターゲットとなっている。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は高頻度かつ日常生活の支障が非常に大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により進展したが対症療法に留まっており、急性期治療薬の使用過多による慢性化が解決すべき課題となっている。トリプタンは血管収縮作用があり虚血性心疾患や脳血管障害のある片頭痛患者には使用できなかったが、安全性の高いラスミジタンが開発され使用可能となっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) をターゲットとした薬剤の開発が進められ、抗 CGRP 抗体薬（ガルカネズマブ、フレマネズマブ）、抗 CGRP 受容体抗体薬（エレヌマブ）が片頭痛の予防薬として使用可能となり、片頭痛治療が大きく進展した。さらに低分子の CGRP 拮抗薬（ゲパント）が開発されている。多くの頭痛患者がこれらの新規治療にアクセスでき、その恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、原因の一部としてイオンチャネルや神経伝達物質との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行している。これらを推進し、正確かつ早期の診断を可能とし、より効果的な個別化治療・予防法を開発する必要がある。頭痛性疾患の診断には国際頭痛分類第3版の日本語版が作成されている。また、わが国における頭痛医療の均てん化と標準的治療の普及を推進するために「頭痛の診療ガイドライン 2021」が作成され公開されている。

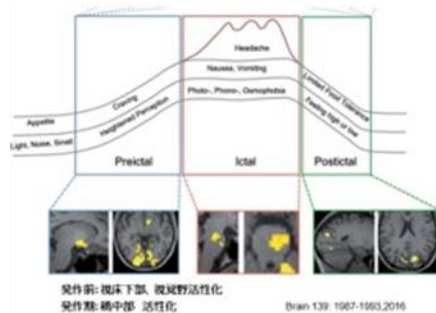
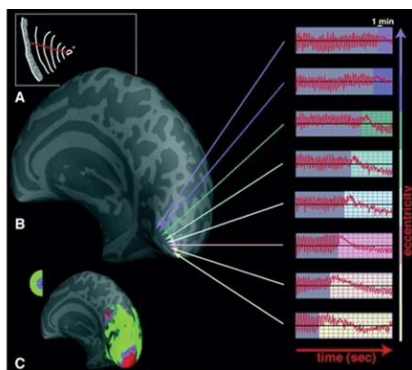


Neurol Clin neurosci 2020;8:120-127

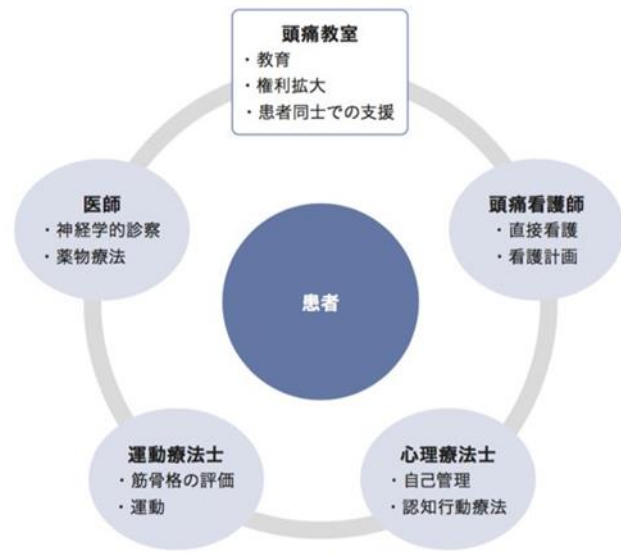
片頭痛の三叉神経血管説



Moskowitz, MA.: Trends Pharmacol Sci. 1992;



Schott, G. D. Brain 2007



すべての職種は頭痛教室にかかわる

集学的プログラム（頭痛の診療ガイドライン2021、p65）

CGRP関連抗体薬

	ガルカネズマブ	エレヌマブ	フレマネズマブ
標的	CGRP	CGRP受容体	CGRP
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体
投与方法	皮下注	皮下注	皮下注
投与頻度	1ヶ月	4週間	4 or 12週間
初回投与量	240mg	70mg	225 or 675mg
2回目以降	120mg	70mg	225 or 675mg

(7) 神経変性疾患

トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシーケンスの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリ整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が初めてその予後を目に見える形で変えた事例である。またデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）に対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、ELSI を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液-液相分離という物理特性があることが判明した。液-液相分離という現象は、アミロイド凝集体を作るようなタンパク質や RNA などが分子的相互作用を持って高濃度に集合する現象のことで、多くの神経変性疾患にみられるタンパク質凝集体ができるきっかけになる可能性が示された。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。また、患者の脳内から抽出した凝集体をマウスの脳に打ち込むと、内在性の同一のタンパク質を巻き込んだ凝集の伝播が引き起こされること、さらにはその凝集体の構造は元の患者脳内の

凝集体と類似する構造であることが示された。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 による α -シヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分ではなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、抗アミロイド β 抗体医薬であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として承認された。同様に、タウ、 α -シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、タンパク質の安定化作用を持つアルギニンの脊髄小脳失調症に対する治験も国内で行われた。多系統萎縮症に対しては、関連遺伝子解析から候補となったコエンザイム Q10 の治験が行われ、有効性が実証された。一方、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、血液や脳脊髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。我が国では、質量分析法を用い、血清からアルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が開発された。さらに、パーキンソン病に対して、血清中の α シヌクレインのシードを検出する技術が開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリが重要である。我が国では、難病法などにより、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症、ALS、成人 SMA のレジストリが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリの整備が望まれる。一方、発症前の先制医療をめざし、我が国でもパーキンソン病やレヴィ小体病の前駆期

コホート研究が行われており、さらなる拡充が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、わが国に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。事実、我が国の良質な脳病理検体を用いたクライオ電顕から、疾患タイプ特異的な凝集体構造の違いが見出されている。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様な情報の集約化が必須である。

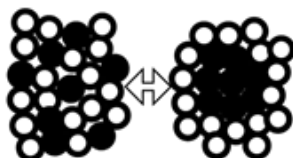
一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去 10 年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、シングルセル解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在の AMED を中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。また MR ガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

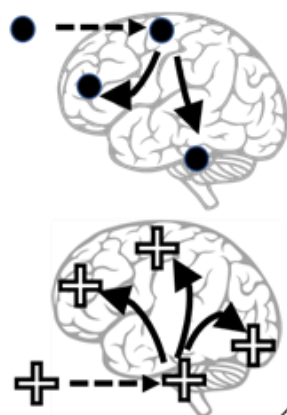
神経変性疾患への治療の扉が開く

基礎病態研究

液-液相分離

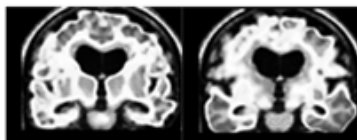


プリオン仮説の実証



診断技術

タウPET



Alzheimer病の血液診断



エクソームシーケンス



治療革新

核酸医薬・遺伝子治療薬



SMA
ATTRv
(FAP)
DMD

DMD : Duchenne muscular dystrophy

治療の時代に必要とされること

- ・ 超早期精緻診断
- ・ レジストリーの整備
- ・ 個別化治療を見据えた制度整備

(8) 神経感染症

トピックス

- マルチプレックス PCR である髄膜炎・脳炎パネルが承認され神経感染症の臨床診断に実用化されている。
- ワクチン定期接種化によりインフルエンザ菌髄膜炎症例はほぼなくなったが、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされていない血清型感染症が増加しているため、新規ワクチンの導入が準備されている。
- 自己免疫性脳炎に関わる種々の神経細胞表面抗原と臨床スペクトラムが解明されつつあり、国内でも自己免疫性脳炎を対象にした臨床試験が進められている。

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死性転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時も少なくなく、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。以上を踏まえて髄膜炎・脳炎の診療では、年齢や基礎疾患などから原因微生物を考え、推定される原因微生物をカバーする初期治療 (Empiric Therapy) をできるだけ早期に開始することが最優先であり、原因微生物の同定後に確定的治療 (Definitive Therapy) につなげる必要がある。これまで一部の病原体に対する PCR 法が臨床診断に用いられてきたが、2022 年に保険収載された FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは約 1 時間でウイルス、細菌、真菌を含む計 14 種の病原体を検出できるマルチプレックス PCR であり臨床的有用性が高く実用化されている。ただし、結核菌を含めて FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルに含まれていない病原体もあるため、従来法との相補的な診断は必要である。また、メタゲノム次世代シーケンシング技術など新たな診断技術の開発にも取り組みを続ける必要がある。

Haemophilus influenzae type b (Hib) ワクチンと 13 価結合型 *S. pneumoniae* ワクチン (PCV13) の定期接種化により Hib 髄膜炎の症例はほぼ消失した。一方、肺炎球菌では PCV13 でカバーできない血清型による感染症が増加し罹患率の減少は約 60%にとどまっている。PCV13 非含有血清型の中には相対的に侵襲性が比較的高く、重篤な臨床転帰との関連を指摘されている血清型も報告されているため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発が試みられている。その中で 2022 年に PCV15 が国内薬事承認され高齢者または肺炎球菌に罹患するリスクが高いと考えられる成人を対象として任意接種が可能となり、2024 年 4 月からは小児の定期接種に導入されている。また 2024 年 3 月には PCV20 が国内で製造販売承認され使用に向けて準備されており、海外では多価結合型ワクチンの開発も進められている。抗補体モノクローナル抗体製剤の使用は、髄膜炎菌感染症の発生リスクを 1,000~2,000 倍増加させると

され、治療患者には事前の髄膜炎菌ワクチン接種が求められるが、完全予防は難しい。そのため、患者と医療者に対する疾患啓発、早期受診と迅速治療の重要性など髄膜炎菌感染症リスク管理を周知する必要がある。今後も神経疾患、中でも神経免疫疾患に対する分子標的薬の使用が増加することが見込まれるため、感染症リスク対策に一層取り組む必要があると考えられる。

急性脳炎の原因は約 40%が感染性脳炎であり、単純ヘルペスウイルスは全体の約 20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されている。しかし、原因不明例は約半数に上り、最近では原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸 (NMDA) 受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群（神経細胞表面抗体群）が関与する自己免疫性脳炎があることが判明している。自己免疫性脳炎は急性脳炎の 20～30%を占める実態も明らかになり、急性脳炎における重要な鑑別疾患となっている。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムとして、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下させることが見いだされており、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながる。そのため、第 1 選択治療として副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、第 1 選択治療の効果が不十分な場合は、第 2 選択治療としてシクロホスファミドやリツキシマブの免疫抑制薬を使用することが海外の報告をもとに推奨されている。しかし、これらの薬剤はいずれもわが国では保険未承認であり、特に日本の臨床現場でリツキシマブを使用することは難しい状況である。国内では 2024 年 3 月時点で、自己免疫性脳炎に対する免疫グロブリン療法、NMDAR 抗体陽性または LGI1 抗体陽性の自己免疫性脳炎を対象にしたサトラリズマブの臨床試験が進行している。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生じる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も必要があることが明らかになってきている。また、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることも判明している。今後は、神経感染症と自己免疫性脳炎を統合的に捉えた早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が求められる。また、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発に加え、感染と免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた新たな治療戦略の策定が必要である。

(9) COVID-19

トピックス

- オミクロン株派生型による感染であっても、脳炎・脳症や脳卒中などの神経筋合併症を認め、予後が不良となる。
- 長期間症状が持続する患者（いわゆる long COVID）やワクチン後の副反応においても、神経筋領域の症候や疾患が多い。
- long COVID、ワクチン後副反応に対する病態解明と、診療体制ならびに治療法の確立は総力を上げて取り組むべき課題である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期において頭痛やめまい、筋痛、嗅覚・味覚障害などの神経筋症状をしばしば認める。また脳炎・脳症から脳卒中、運動異常症、末梢神経障害、筋炎に至るまで、きわめて多彩な神経筋合併症をきたしうる。これらの合併症のうち、脳炎・脳症や脳卒中等を認める場合、生命予後は不良となる。オミクロン株派生型による感染であっても、免疫力の低下した高齢者や何らかの併存疾患を有する患者、ワクチン未接種者などでは生じうる。これらの合併症の病態機序としては、SARS-CoV-2 ウイルスの脳や血管への直接感染、血液脳関門の破綻、血栓形成、サイトカイン血症や自己抗体による間接的な神経障害などが関与する可能性が示唆されている。患者の予後を改善するためには、個々の合併症の病態を解明すること、ならびにその病態にあった治療法を確立する臨床試験の推進が我が国でも求められる。

また感染後、長期間症状が持続する患者が存在する。COVID-19 では発症から 4 週までを急性期、4 週から 12 週までを亜急性期、それ以降を慢性期と呼ぶが、このうち亜急性期と慢性期の症状を合わせて long COVID、もしくは急性期後 COVID-19 症候群と呼ぶ。また世界保健機関（WHO）は post COVID-19 condition という名称を提唱している。具体的な症候としては関節痛、咳、呼吸苦、動悸、胸痛、脱毛に加え、brain fog、物忘れ、慢性疲労、頭痛、しびれ・疼痛、嗅覚・味覚障害、筋痛などの神経筋症状を呈する。brain fog は「脳の中に霧がかかったような」状態になる認知機能障害の一種で、記憶障害、知的明晰さの欠如、集中力不足、精神的な疲労などが生じる。慢性疲労は持続性で、日常生活や就業が困難になることもあり、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群との類似性も指摘されている。感染者数の増加に伴いこれらの後遺症を呈する患者は増加の一途をたどり、社会的な損失も大きいものと推測される。特に COVID-19 の罹患が将来の認知症発症の危険因子となることを示す複数の報告がなされている。推進すべき研究としては、まずこれらの患者に対する診療体制とケアモデルを確立することが挙げられる。かかりつけ医と脳神経内科専門医の役割や連携方法を構築することは喫緊の課題と言える。具体的には適切な問診と検査、そして検査異常を認めた場合と認めない場合の対処法や連携を確立する必要がある。また薬物療法を開発するためには病態機序の解明が不可欠である。これまで long COVID の病態機序として、組織内に残存するウイルス抗原・RNA により引き起こされる慢性炎症、急性ウイルス感染後に誘

発される自己免疫、細菌叢またはウイルス叢の **dysbiosis**、未修復組織傷害などが指摘されているが、今後の一層の解明が求められる。そのうえで、病態機序に基づく治療の有効性を検証するための臨床試験を推進する必要がある。加えて **long COVID** の発症を予測する危険因子や、診断や重症度、治療効果を判定するためのバイオマーカーを同定する必要がある。これらを行うためには、海外における研究が示したように、**Electronic Health Record (EHR)** を用いた大規模な患者登録システムが必要であり、我が国でも速やかな導入・整備が求められる。

ワクチン後の副反応に対する研究も必要である。ワクチンは **long COVID** の発生を抑制することが明らかにされたが、一方で副反応もきたす。具体的には心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、脳静脈洞血栓症、若年女子に多い機能性運動障害などがある。神経領域の副反応が多く、病態や治療法の開発を進める必要がある。**Long COVID** と同様に診療体制を確立すること、病態を解明し、治療法や予防法につなげることが求められる。

(10) 免疫介在性神経疾患

トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった。
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった。
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬の開発が進められている。
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実とリバース・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である。
- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった。
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった。
- 研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化などに伴い、急速に増加してきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている MG のアセチルコリン受容体抗体や MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群のガングリオンド抗体、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）のアクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎などの NMDA 受容体抗体や LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの SRP 抗体や HMGCR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の gAChR 抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が想定されていなかった脳神経疾患においても、関連する自己抗体が発見されるなど、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増加している。

これら神経免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの従来の選択肢に加えて、近年、分子標的薬の開発が進み、新たな選択肢が急速に増加している。たとえば MS では $\alpha 4$ インテグリンを標的とするナタリズマブや CD20 を標的とするオファツムマブ、MG や NMOSD では補体 C5 を標的とするエクリズマブ・ラブリズマブが上市され、さらに MG には補体 C5 を標的とするジルコプラン、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするエフガルチギモドやロザノリキシマブ、NMOSD には IL-6 受容体を標的とするサトラリズマブや CD19 を標的とするイネビリズマブも上市され、CD20 を標的とするリツキシマブの効能にも NMOSD の再発予防が追加された。さらに新たな分子標的薬の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、より強力な、あるいは新たな病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療薬特異的な合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントが求められるようになっている。

神経免疫疾患は、総じてライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。同時に疾病自然史、各治療薬の長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に疾患レジストリを構築する必要がある。我が国固有の疾患データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーやアルゴリズムを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、臨床情報と連動した、従来の自己抗体や HLA などの免疫学的分子の系統的な探索、GWAS やエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析に加え、一細胞オミクス・空間オミクス解析を展開することにより、基礎的病態研究にとどまらず、創薬などへ臨床応用できる可能性がある。さらに、これら包括的な疾患レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同等を解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えて MRI や PET などの構造ないし機能に関する画像データを同時に対比させていくことが重要である。すでに慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）および NMOSD については疾患レジストリ登録がそれぞれ開始された。これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバース・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、診断・治療の最適化と、unmet medical needs の抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが重要である。

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スーイット病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を主座とする高安動脈炎、巨細胞動脈炎、中血管を主座とする結節性多発動脈炎、小血管を主座とする ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）などがある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）症候群などがある。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗 IL-5 抗体などモノクローナル抗体を含むバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がった。一方診断においても 2018 年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対する FDG-PET 検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADL と QOL に最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの脳神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

(11) 末梢神経疾患

トピックス

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドニューロパチー）の予後が siRNA 治療薬により改善しつつある。
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、ギラン・バレー症候群（GBS）の国内ガイドラインが改訂された。
- CIDP、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる。
- CIDP のレジストリが構築され登録が進められている。

末梢神経は中枢神経系（脳・脊髄）と末梢効果器（筋肉、感覚受容器など）を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害（ニューロパチー）は筋萎縮・筋力低下、感覚障害（しびれ感、痛み、無感覚）、自律神経障害（たちくらみ、発汗障害、陰萎など）などの症候としてあらわれる。いずれも患者の ADL と QOL を大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群である。しかし、患者の治療という観点からは、まだ不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患が **common disease** から希少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している脳神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、③重篤な疾患の多くは希少疾患であり、病態解明及び医薬品開発が困難であることの3点に集約することができる。

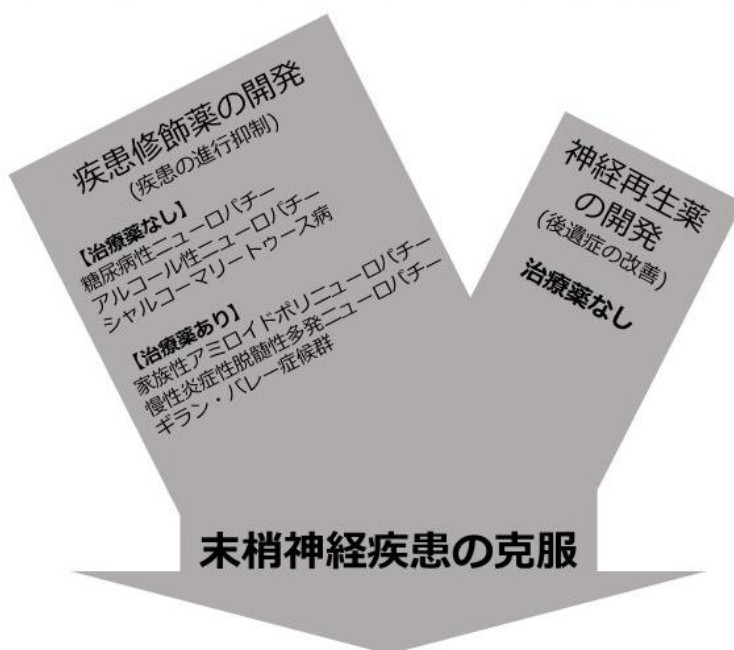
末梢神経障害は脳神経内科外来の初診患者の約 10%強を占め、わが国での患者数は約 1,000 万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多い **common disease** は糖尿病性ニューロパチー（国内推定患者数 430 万人）とアルコール性ニューロパチー（同 220 万人）の2つである。高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性 ATTRv アミロイドーシスなどの遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群（GBS）や CIDP などの炎症性末梢神経疾患などがある。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、診断できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた疾患修飾薬の開発が必要である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）については、主要な原因となっているトランスサイレチン（TTR）の4量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタフアミジスメグルミン、変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が実用化され、予後が大きく改善しつつある。現在、次世代の siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬やゲノム編集による治験が進行しており、今後の更なる発展が期待される。炎症性末梢神経疾患においては、CIDP、GBS に対する分子標的治療薬

の開発が進められつつある。CIDP に関しては、今後の病態解明、医薬品開発、エビデンス創出を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリが設立され、症例登録が進められている。また、CIDP・MMN のガイドライン、GBS のガイドラインの改定が、日本神経学会主導で行われた。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。

末梢神経疾患の治療の現状と今後の方向性



(12) 筋疾患

トピックス

- わが国で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった。
- 今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である。
- 遠位型ミオパチー治療のためのアセノイラミン酸が、厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療が、エクソン53スキップを誘導する核酸医薬品、ビルトラルセンにより可能となった。加えて、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ治療薬の開発が日本と欧米を中心に行われている。
- 米国では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー向けにアデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬 Elevidys が認可された。
- さらに、筋ジストロフィー治療を目指すゲノム編集薬を含む遺伝子治療の研究開発が進展している。
- ビルトラルセンの市販後の安全性および有効性の評価継続に加え、新規遺伝子治療の開発に向けた治験実施体制の整備が必要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）では、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸による新規治療法の開発がアカデミア主導で進められ、2024年2月に厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。小児最多のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）では、ステロイド治療が保健適用されていることに加えて、わが国ではスプライシングを調整してエクソン53スキップを誘導する、ビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として条件付き早期承認された。ただし、ビルトラルセンによる治療対象はDMDの8%に限定されるため、わが国では治療対象の拡大のため、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ薬の開発が進められている。日本人に特有の福山型先天性筋ジストロフィーでは、ステロイド治療と核酸医薬品の臨床試験が実施されている。成人に多い筋強直性ジストロフィー・タイプ1では、エリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験が成功裏に終了したことに加え、ギャップ

マー型アンチセンス核酸医薬に加えて、筋組織への移行性を付加した siRNA 医薬の開発が進んでいる。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立が求められる。また、抗炎症効果を企図した間葉系幹細胞の移植などの技術推進も重要である。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進することが必要である。

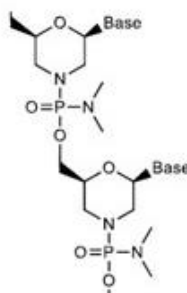
デュシェンヌ型筋ジストロフィーがビルトラルセンで治療できるようになった

ビルトラルセン (NS-065/NCNP-01, VILTEPSO®) の製造販売承認
 国産初の核酸医薬品、国産初の筋ジストロフィー治療薬
 エクソン・スキップ (薬理) 作用を有し筋ジストロフィーの進行を抑制し得る
 審査報告書で、本剤の運動機能に対する有効性について、一定の評価を得た

デュシェンヌ型
筋ジストロフィー患儿



出典：埜中征哉
臨床のための筋病理 第4版



ビルトラルセン

- ・モルフォリノ化合物
- ・エクソン53スキップを誘導
- ・80 mg/kgの用量で1回/週
経静脈点滴投与

UMIN: 000010964
 ClinicalTrials.gov: NCT02081625
 Science Translational Medicine,
 2018

ビルトラルセンは以下の対象品目

- 2019年8月 希少疾病用医薬品の指定制度
- 2019年11月 条件付き早期承認制度
- 2020年2月 米FDAが新薬承認申請を承認

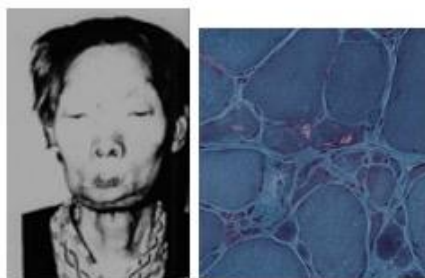
1977年にわが国で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) について、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。CGC リピート伸長が関連する疾患としては、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、神経核内封入体病 (NIID)、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが知られている。従来別個の疾患と考えられていたこれらの疾患が、詳細な臨床的な分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づかれたことから、それぞれ別の遺伝子上に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が起きることが原因であると発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。その後も次々に、CGG もしくは CCG リピート伸長変異が同定されており、これらのリピート伸長変異

による毒性獲得の機序が想定されている。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきたことを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。

このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患（common disease）にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。

眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM)



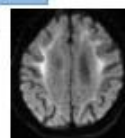
Satoyoshi & Kinoshita 縁取り空胞
Arch Neurol 1977

- 1977年に本邦で疾患概念が確立
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 眼瞼下垂、眼球運動制限、顔面・咽頭・四肢遠位優位の筋力低下
- 筋生検で、筋原性変化に加えて縁取り空胞を呈することが特徴的
- *LRP12*, *LOC642361/NUTM2B-AS1*, *GIPC1*, *RILPL1*, *ABCD3*のCGG/CCGリピート伸長による

神経核内封入体病 (NIID)

- 核内に封入体が生じる疾患として定義
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 本邦で、皮膚生検でも核内封入体が認められることが明らかとなり診断が一気に進んだ
- *NOTCH2NLC*のCGG/GGCリピート伸長変異が原因であることが明らかとなった

特徴的なMRI所見
(拡散強調像)



皮膚生検で認められた核内封入体



リピートモチーフ・表現型関連

CGG/CCGリピート伸長が引き起こす
新規疾患スペクトラム



- CGG/CCGリピート伸長変異により白質脳症、末梢神経障害から眼咽頭型ミオパチーが生じることが明らかとなった
- 元々別個と考えられていたこれらの疾患が一つの疾患スペクトラムであることが明らかとなった

提言初版作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

阿部 康二、宇川 義一、梶 龍児、亀井 聡、神田 隆、吉良 潤一、楠 進、
鈴木 則宏、祖父江 元、高橋 良輔、辻 省次、中島 健二、西澤 正豊、服部 信孝、
福山 秀直、水澤 英洋、峰松 一夫、村山 繁雄、望月 秀樹、山田 正仁

提言 2024 作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

<将来構想委員会>

青木 正志、磯部 紀子、井上 治久、岩坪 威、上野 祐司、宇川 義一、
大山 彦光、岡澤 均、小野 賢二郎、小野寺 理、勝野 雅央、河内 泉、
桑原 宏哉、下畑 享良、高橋 祐二、高橋 良輔、辻野 彰、戸田 達史、
永井 義隆、中原 仁、波田野 琢、松本 理器、三澤 園子、水澤 英洋、
村山 繁雄、望月 秀樹、八木田 佳樹、山中 宏二、山本 晴子、横田 隆徳、
渡辺 宏久

<協力者>

青木 吉嗣、石浦 浩之、和泉 唯信、小池 春樹、島田 斉、竹島 多賀夫、
徳田 隆彦、中嶋 秀人、矢部一郎、日本神経学会てんかんセクション

重症筋無力症／ ランバート・イートン筋無力症候群 診療ガイドライン

2022

監修 日本神経学会

編集 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会



SOCIETAS
NEUROLOGICA
JAPONICA
Founded in 1960

監修

日本神経学会

〔協力機関〕

日本神経治療学会

日本神経免疫学会

日本小児神経学会

厚生労働省「難治性疾患等政策研究事業神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

編集

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会

委員長

村井 弘之 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 主任教授

副委員長

槍沢 公明 総合花巻病院脳神経内科 部長

本村 政勝 長崎総合科学大学工学部医療工学コース 教授

委員

石垣 景子 東京女子医科大学小児科 准教授

今井 富裕 国立病院機構箱根病院 院長

鷗沢 顕之 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 診療講師

奥村明之進 国立病院機構大阪刀根山医療センター 院長

川口 直樹 脳神経内科千葉 同和会神経研究所 所長

紺野 晋吾 東邦大学医療センター大橋病院脳神経内科 講師

鈴木 重明 慶應義塾大学医学部神経内科学 准教授

鈴木 靖士 国立病院機構仙台医療センター 臨床研修部長

高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授

中根 俊成 日本医科大学脳神経内科 准教授

野村 芳子 野村芳子小児神経学クリニック 院長

南 尚哉 国立病院機構北海道医療センター脳神経内科 医長

吉川 弘明 金沢大学保健管理センター 教授

研究協力者

入岡 隆 横須賀共済病院脳神経内科 部長

岩佐 和夫 石川県立看護大学健康科学講座 教授

寒川 真 近畿大学医学部内科学講座脳神経内科部門 講師

白石 裕一 国立病院機構長崎病院脳神経内科 医長

長根百合子	総合花巻病院脳神経内科 主任医長
矢部 一郎	北海道大学大学院医学研究院神経内科学 教授
山本 大輔	札幌医科大学医学部神経内科学 助教

システマティックレビュー委員

金井 哲也	明康会かない内科 院長
神崎 隆	大阪府立病院機構大阪国際がんセンター呼吸器外科 副部長
久保田智哉	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 准教授
佐藤 孝俊	東京女子医科大学医学部小児科 助教
豊岡 圭子	国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科 部長

外部委員

中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系健康情報学 教授
-------	-----------------------------

評価委員

錫村 明生	偕行会城西病院 院長
高守 正治	金沢西病院脳神経センター 名誉センター長

(50 音順)

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することが決定され、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症」、「痴呆性疾患」、「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン 2002」を発行しました。

その後、日本神経学会では「治療ガイドライン 2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを出版本やホームページで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010年に改訂版として公表した「てんかん」、「認知症疾患」、「多発性硬化症」、「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成・公表されるようになりました。

重症筋無力症に関するガイドラインとしては、新規治療戦略を中心としたエビデンスの集積を背景に、日本神経治療学会、日本神経免疫学会および日本小児神経学会の協力を得て、日本神経学会の監修のもと、「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」が作成され公表されました。

今回のガイドラインは、2014年版の改訂版で、新たにランバート・イートン筋無力症候群が対象疾患として加わりました。日本神経学会監修のもと、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本小児神経学会の協力のもとガイドライン作成委員会を構成し、作業を進めて、「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022」として公表するに至ったものです。

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会の委員長、作成委員、研究協力者、システムティックレビュー委員、外部委員、評価委員には、毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会が審査し、重大な利益相反が生じないようマネジメントを行うとともに、その申告状況については本誌で公表することにしました。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」2014年版に準拠して作成されました（これまでに2014年版準拠は多発性硬化症・視神経脊髄炎、パーキンソン病、てんかんの診療ガイドラインなどがあります）。2014年版では患者やメディカルスタッフもクリニカルクエスチョン作成に参加するGRADEシステムの導入を推奨しており、GRADEシステムは新しいガイドラインの一部にも導入されています。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者さんの診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく、患者さんの状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものです。

重症筋無力症，ランバート・イートン筋無力症候群の治療も日進月歩で発展しており，今後
も定期的な改訂が必要となります．本ガイドラインを各関係学会員の皆様に活用していただき，
さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより，診療ガイドラインの内容
はよりよいものになっていきます．本ガイドラインが，皆様の日常診療の一助になることを期
待しますとともに，次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております．

2022 年 5 月

日本神経学会 代表理事 戸田 達史
日本神経学会 前ガイドライン統括委員長 亀井 聡
日本神経学会 ガイドライン統括委員長 青木 正志

序

重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は神経筋を侵す自己免疫疾患のうち最多のものである。その治療法は長いこと胸腺摘除術と大量の経口ステロイドに頼ってきた。しかし、大量・長期の経口ステロイドがもたらす生活の質 (quality of life : QOL) の低下が次第に明らかとなり、この治療法の根本的な変革を迫られるようになった。2000年にタクロリムスが、2006年にシクロスポリンが、そして2011年に免疫グロブリン静注療法が保険適用となり、2014年に「重症筋無力症診療ガイドライン2014」が発行された。このガイドラインは大変画期的なもので、新世代のMG治療における不動の道標となった。たとえば、治療目標として「経口プレドニゾロン5mg/日以下で軽微症状 (minimal manifestations : MM) レベル (MM-5mg) 以上」を設定したこと、「早期速効性治療戦略」を提唱して大量の経口ステロイド投与を避ける方針を確定したこと、などがその功績としてあげられる。

その後、この早期速効性治療戦略がMG治療に有効であることが繰り返し示されると同時に、MG治療は分子標的治療薬の時代に突入してきた。2017年にMGでは初の分子標的治療薬エクリズマブが保険適用となり、現在さらに何剤もの薬剤の治療が実施中である。近い将来、MG治療の選択肢は想像もできないくらい多様になるであろう。今回のガイドラインでは、「重症筋無力症診療ガイドライン2014」を基盤として、分子標的治療薬の情報なども一部掲載して内容をアップデートした。長期にわたり患者QOLを良好に保つという治療の基本信念は微塵も変わっていない。

今回の診療ガイドラインでは、これまでガイドラインが存在しなかったランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) も取り上げた。まれな疾患であるため多くの医師は本疾患の臨床像について十分熟知していないと思われる。診療の参考になることを期待している。

診断基準については、MG、LEMSの両疾患について策定した。現時点では厚生労働省の診断基準との齟齬が存在しているが、今回掲載された診断基準は特に時間をかけ、委員会で何度も検討を重ねて誕生したものである。

全体の構成は、前半にMG、後半にLEMSを配置した。MGはさらに総論、成人期発症MGの治療、小児期発症MGの治療と分けた。

推奨度については、「Minds診療科ガイドライン作成の手引き2014」(監修：福井次矢，山口直人，医学書院，第2刷2015年3月15日)を参考に、以下のように取り決めた。

- ・推奨の強さを2段階 (1：強く推奨する，2：弱く推奨する) で示す (表1)。
- ・エビデンスの強さを4段階 (A：強い，B：中程度，C：弱い，D：とても弱い) で示す (表2)。

表1 推奨の強さ

1：強く推奨する (recommend)	行うことを推奨する / 行わないことを推奨する
2：弱く推奨する (suggest)	行うことを提案する / 行わないことを提案する

表 2 エビデンスの強さ

A (強い)	効果の推定値に強く確信がある
B (中程度)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱い)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

(例)

- 1) 強いエビデンスに基づき、治療 P を行うことを強く推奨する。→1A
- 2) エビデンスは弱いながら、治療 P を行うことを強く推奨する。→1C
- 3) エビデンスはほとんどないが、治療 P を行わないことを提案する。→2D
- 4) 中程度のエビデンスに基づき、治療 P を行わないことを強く推奨する。→1B

エビデンスの高いものはそのまま掲載し、エビデンスの高くないものは全委員のコンセンサスのもとで推奨度を決定して記載した。

文献の検索式・参考にした二次資料は、CQによっては複雑で紙面をとるため、書籍上には掲載せず、一括して Web 上に掲載する形式とした。

本ガイドライン作成委員会に参加したすべての委員は、日本神経学会利益相反委員会に利益相反申告書を提出した。日本神経学会では、内科系学会とともに策定した利益相反に関する共通指針ならびに細則に基づき利益相反を管理している。

全体を通じてわれわれが腐心したことは、実際の臨床現場において使いやすいガイドラインを目指したということである。本ガイドラインが MG や LEMS 患者を診療するうえで有用であること、また患者さんの QOL が向上することを願っている。

2022 年 5 月

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会 委員長

村井 弘之

利益相反（COI）開示

「重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン」作成委員・研究協力者・システムティックレビュー委員・外部委員・評価委員に次の基準でCOIの自己申告を求めた。

- ①顧問料：1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
- ②株保有・利益：1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有
- ③特許権使用料：1つの特許使用料が年間100万円以上
- ④講演料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ⑤原稿料：1つの企業・団体からの原稿料が年間合計50万円以上
- ⑥研究費：1つの臨床研究（治験、共同研究、受託研究など）に対して総額年間100万円以上
- ⑦奨学寄付金：1つの企業・団体から、所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間100万円
- ⑧寄付講座：実質的に使途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた年間100万円以上
- ⑨旅行・贈答品等：1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上

COI 申告状況（申告年度 2019 ～ 2021 年）（五十音順）

氏名	①顧問料	②株保有・利益	③特許権使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦奨学寄付金	⑧寄付講座	⑨旅行・贈答品等
石垣景子				サノフィ、日本新薬、バイオジェン・ジャパン					
檜沢公明				アルジェニクスジャパン、アレクシオンファーマ、ユーシービージャパン					
鈴木重明				アレクシオンファーマ		武田薬品工業			
中山健夫				大塚製薬、電通、日本イーライリリー、ファイザー、メディカルトラスト、ヤンセンファーマ		I & H、コニカミノルタ、中川調剤薬局	豊通オールライフ、ユヤマ		
長根百合子				アレクシオンファーマ					
村井弘之				アレクシオンファーマ					
矢部一郎				エーザイ、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品工業、ノバルティスファーマ		Alnylam Japan, リプロセル			
吉川弘明						京セラ			

法人表記は省略

下記の委員については申告事項なし。

- 作成委員：今井富裕、鵜沢顕之、奥村明之進、川口直樹、紺野晋吾、鈴木靖士、高橋正紀、中根俊成、野村芳子、南 尚哉、本村政勝
- 研究協力者：入岡 隆、岩佐和夫、寒川 真、白石裕一、山本大輔
- システムティックレビュー委員：金井哲也、神崎 隆、久保田智哉、佐藤孝俊、豊岡圭子
- 評価委員：錫村明生、高守正治

目 次

第 1 章 重症筋無力症 (MG) 総論

1. MG の病因	1
CQ 1-1 MG の病因は何か	2
CQ 1-2 胸腺腫の病態	5
CQ 1-3 過形成胸腺の病態	7
CQ 1-4 リンパ球やサイトカインの病態	9
2. MG の症状・合併症	13
CQ 2-1 MG はどのような症状を呈するか	14
CQ 2-2 筋無力症状以外に注意すべき症状や合併疾患は	16
3. 診断・評価・病型分類	19
CQ 3-1 MG の診断はどのように行うか	20
CQ 3-2 MG 症状と患者 QOL の評価法は	25
CQ 3-3 成人 MG はどのようなサブタイプに分類されるか	31
4. 疫学・予後	35
CQ 4-1 わが国にはどのくらいの MG 患者がいるか	36
CQ 4-2 MG 患者が置かれた現状は (症状, QOL レベル, 社会的不利益)	38
CQ 4-3 MG の長期予後や死因は	41

第 2 章 成人期発症 MG の治療

■成人期発症 MG の治療ガイド (CQ マップ, 治療アルゴリズム)	45
5. 成人期発症全身型 MG の治療指針	49
5-1 治療の基本的考え方	50
CQ 5-1-1 治療上の基本的な考え方は	50
CQ 5-1-2 早期速効性治療戦略とは何か	54
5-2 胸腺摘除術	57
CQ 5-2-1 非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除はどのような患者で行われるか	57
CQ 5-2-2 胸腺摘除の周術期における注意点は	59
5-3 経口免疫療法	63
CQ 5-3-1 経口ステロイドをどのように使用するか	63
CQ 5-3-2 非ステロイド免疫抑制薬をどのように使用するか	66
5-4 メチルプレドニゾン静脈内投与	69
CQ 5-4 メチルプレドニゾン静脈内投与 (ステロイドパルス) をどのように行うか	69
5-5 免疫グロブリン静注療法	71
CQ 5-5 免疫グロブリン静注療法をどのように行うか	71

5-6 血漿浄化療法	74
CQ 5-6 血漿浄化療法をどのように行うか	74
5-7 分子標的治療薬	77
CQ 5-7-1 補体標的薬（エクリズマブなど）をどのように用いるか	77
CQ 5-7-2 CD20 標的薬（リツキシマブなど）をどのように用いるか	80
5-8 抗コリンエステラーゼ薬	84
CQ 5-8 抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか	84
5-9 その他の免疫抑制薬	86
CQ 5-9 その他の免疫抑制薬（アザチオプリン，シクロホスファミド，ミコフェノール酸モフェチル，メトトレキサートなど）をどのように用いるか	86
6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針	89
CQ 6-1 眼筋型 MG 治療の基本的な考え方は	90
CQ 6-2 眼筋型 MG に対する免疫療法をどのように行うか	92
CQ 6-3 眼筋型 MG に対する対症療法をどのように行うか	95
7. 病態ごとの治療とマネジメント	99
CQ 7-1 後期発症 MG (g-LOMG) の治療をどのように行うか	100
CQ 7-2 MuSK 抗体陽性 MG (MuSK-MG) の治療をどのように行うか	103
CQ 7-3 seronegative MG の治療をどのように行うか	107
CQ 7-4 現状での LRP4 抗体陽性所見をどう考えるか	109
CQ 7-5 クリーゼの回避と対処はどのように行うか（非侵襲的換気療法を含む）	111
CQ 7-6 免疫チェックポイント阻害薬による MG をどのように取り扱うか	114
CQ 7-7 MG の増悪因子として知っておくべきものは（禁忌薬剤を含む）	116
CQ 7-8 妊娠・出産における注意点は何か	118
CQ 7-9 どのように生活指導を行うか	123

第3章 小児期発症 MG の治療

8. 小児期発症 MG の基本情報と治療指針	125
CQ 8-1 小児期発症 MG の特徴は何か	126
CQ 8-2 小児期発症 MG において経口免疫療法をどのように行うか	130
CQ 8-3 小児期発症 MG において血漿浄化療法，免疫グロブリン静注療法をどのように行うか	134
CQ 8-4 小児期発症 MG において胸腺摘除術をどのように行うか	137
CQ 8-5 小児期発症 MG において抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか	140
9. 小児期発症 MG の病態ごとの治療指針	143
CQ 9-1 小児期発症眼筋型 MG をどのように治療するか	144
CQ 9-2 小児期発症潜在性全身型 MG をどのように治療するか	146
CQ 9-3 小児期発症全身型 MG をどのように治療するか	148
CQ 9-4 小児期発症 MG の視機能維持をどうするか	150
CQ 9-5 小児期から成人期への transition はどうするか	152

第4章 ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)

10. LEMS の基本情報	153
CQ 10-1 LEMS の病因はなにか	154
CQ 10-2 LEMS の診断はどのように行うか	159
CQ 10-3 LEMS の症状は (LEMS を見逃さないために)	163
CQ 10-4 PCD-LEMS とは何か	167
CQ 10-5 LEMS の疫学は	172
CQ 10-6 LEMS の予後は	173
11. LEMS の治療指針	177
CQ 11-1 LEMS 治療の基本的な考え方は	178
CQ 11-2 LEMS に 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) をどのように用いるか	183
CQ 11-3 LEMS に免疫治療をどのように行うか	187
 索引	 189

略語一覧

3,4-DAP	3,4-diaminopyridine	3,4-ジアミノピリジン
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADL	activity of daily living	日常生活動作
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
ChE	cholinesterase	コリンエステラーゼ
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
CSR	complete stable remission	完全寛解
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過血漿交換法
DS-MG	double seronegative myasthenia gravis	
EAMG	experimental autoimmune myasthenia gravis	実験的 MG
EFT	early fast-acting treatment	早期速効性治療
EOMG	early-onset myasthenia gravis	早期発症 MG
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FT	fast-acting treatment	速効性治療
GC	glucocorticoid	糖質コルチコイド
GR	glucocorticoid receptor	糖質コルチコイド受容体
GRE	glucocorticoid responsive element	糖質コルチコイド応答配列
I	Improved	改善
IAPP	immunoadsorption plasmapheresis	免疫吸着療法
IASLC	International Association for Study of Lung Cancer	
ICI	immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
irAE	immune-related adverse events	免疫関連有害事象
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group	
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
IVMP	intravenous methylprednisolone	メチルプレドニゾロン静注療法
Kv1.4	voltage-gated potassium channel 1.4	電位依存性カリウムチャンネル 1.4
LEMS	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	ランバート・イートン筋無力症候群
LOMG	late-onset myasthenia gravis	後期発症 MG
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4	LDL 受容体関連蛋白質 4
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MCD	mean consecutive difference	
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-QOL15	15-item MG Quality of Life scale	
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	
MIR	main immunogenic region	主要免疫原性領域
MM	minimal manifestations	軽微症状
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
MuSKMG	muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis	MuSK 抗体陽性 MG
NIV	noninvasive ventilation	非侵襲的換気療法
OMG	ocular myasthenia gravis	眼筋型 MG
P/Q-VGCC 抗体	P/Q-type voltage-gated calcium channel antibody	P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体
PCD	paraneoplastic cerebellar degeneration	傍腫瘍性小脳変性症
PE	plasma exchange	血漿交換
PEF	postexercise facilitation	
PLEX	plasma exchange	血漿交換
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PNS	paraneoplastic neurological syndromes	傍腫瘍性神経症候群
PP	plasmapheresis	血漿浄化療法
PR	pharmacologic remission	薬理的寛解
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
QMG	quantitative myasthenia gravis	定量的重症筋無力症
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
SCLC	small cell lung carcinoma	小細胞肺癌
SFEMG	single fiber electromyogram	単線維筋電図
SNMG	seronegative myasthenia gravis	抗体陰性 MG

SPMG	seropositive myasthenia gravis	抗体陽性 MG
TAMG	thymoma-associated myasthenia gravis	胸腺腫関連 MG
Tc	Cytotoxic T	
Tfh	T follicular helper	濾胞性ヘルパー T
Th	helper T	ヘルパー T
THMG	myasthenia gravis with thymic hyperplasia	胸腺過形成を伴う MG
Treg	regulatory T	制御性 T
UICC	Union for International Cancer Control	
VGCCs	voltage-gated calcium channels	電位依存性カルシウムチャネル
U	unchanged	不変
W	worse	増悪

第1章 重症筋無力症（MG）総論

1. MG の病因

MG の病因は何か

回答

- 重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上にあるいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である。
- 2022 年現在、病因としてその病原性が認められている自己抗体は、アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体と筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体の 2 つである。

背景・目的

神経筋接合部は血液神経関門の保護がなく、自己抗体依存性神経疾患が生じやすい特徴を持つ。重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部疾患のなかで最も頻度が高い。わが国の MG 全体の約 80~85% が AChR 抗体陽性で、約 5% が MuSK 抗体陽性である^{1,2)}。残りの約 10~15% が、double seronegative MG と分類され、小児 MG や眼筋型のように検出感度以下の AChR 抗体が推定されるもの³⁾、LDL 受容体関連蛋白質 4 (LRP4) 抗体⁴⁾、あるいは、未知の自己抗体により発症するものが含まれている。2011 年にわが国から報告された LRP4 抗体は⁴⁾、AChR、MuSK に対する自己抗体に続く第 3 番目の病原性自己抗体の有力な候補である。翌年、ドイツ⁵⁾、米国⁶⁾、欧州⁷⁾からの報告で、LRP4 抗体の存在は確認された。ところが、2014 年に LRP4 抗体が筋萎縮性側索硬化症患者の 23.4% で陽性になると報告され⁸⁾、その疾患特異性に疑問が生じている^{9,10)}。さらに、LRP4 抗体測定に関する論文のシステマティックレビューでは、測定法によりその臨床像や陽性率が異なっている¹¹⁾。現時点では、本ガイドラインで、LRP4 抗体は病原性自己抗体であると結論するエビデンスレベルに到達していないと判断した。LRP4 のリガンドである agrin に対する自己抗体も病原性候補として研究されている¹²⁾。AChR 抗体陽性例では、titin、ryanodine receptor、Kv1.4 などの横紋筋標的抗原に対する自己抗体が報告されている。これらの抗体は、その病原性を示すエビデンスはなく、病態を修飾する抗体と考えられている¹³⁾。以下に、MG の診断に有用な自己抗体の最近の知見を紹介する。

解説・エビデンス

1) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体について

Lindstrom ら¹⁴⁾による放射免疫測定法の開発以来、AChR 抗体が AChR に作用する機序としては、①アセチルコリンと AChR との結合を阻害する抗体 (ブロック抗体)、②自己抗体と AChR の結合に伴う AChR の崩壊促進による寿命短縮、③補体介在性による運動終板破壊、の 3 つが提案された。現在では、IgG 抗体サブクラス 1 が主体である AChR 抗体は、③の機序によって運動終板のシナプス後膜が破壊され、AChR の数が減少することが主たる病態機序であ

と考えられている。分子レベルの研究からは、AChR $\alpha 1$ サブユニットの 67~76 領域を含む N 末端部が主要免疫原性領域 (main immunogenic region : MIR) であると推定されている^{15, 16)}。2017 年 12 月からわが国で保険適用となった補体抑制薬のエクリズマブは、補体蛋白質 C5 の切断を阻害し、膜侵襲複合体の形成を防ぐヒトモノクローナル抗体である¹⁷⁾。現在、難治性 MG 患者を中心に臨床応用されている¹⁸⁾。一方、MG 患者の体内のどこで最初に、AChR 抗原が非自己と認識され自己抗体が産生されるかという命題がある。最近では、免疫チェックポイント阻害薬による AChR 抗体陽性 MG の報告¹⁹⁾があり、その発症機序が注目されている。

2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体について

Hoch ら²⁰⁾による MuSK 抗体の発見以来、多くの臨床研究がなされ、MuSK 抗体陽性 MG の臨床的特徴は解明された^{21, 22)}。MuSK 抗体のサブクラスは IgG4 が主体で、補体介在性運動終板破壊がほとんどない神経筋接合部病理像が報告されている²³⁾。その後、一過性新生児 MG の報告²⁴⁾や実験的免疫動物モデルの研究^{25, 26)}により、MuSK 抗体の病原性はほぼ証明された。その病態機序は、MuSK 抗体 IgG4 (Fab アーム交換抗体) が agrin/LRP4/MuSK シグナルを障害することによって AChR 凝集が抑制されるためと推測されている。最近では、MuSK モノクローナル抗体を作製し、agrin/LRP4/MuSK シグナルの病態機序が解明されつつある^{27, 28)}。

3) LDL 受容体関連蛋白質 4 (LRP4) 抗体について

MuSK と複合体をなす LRP4 に対する自己抗体は、第 3 番目の病原性自己抗体の有力な候補である。2011 年に LRP4 の細胞外領域に対する自己抗体が一部の MG 患者血清中に存在することが本邦から報告された⁴⁾。その後、ELISA 法⁶⁾や CBA 法^{5, 7)}などの異なった抗体測定法の報告とシステマティックレビュー¹¹⁾、および実験的免疫動物モデルの研究がなされてきた^{29~31)}。それらの結果を総括すると、①筋萎縮性側索硬化症患者でも約 20% 陽性となる疾患特異性の問題、②アッセイ方法により陽性率や臨床像が異なる、③免疫動物モデルでは補体介在性が示されているが LRP4 抗体陽性 MG 患者の病理報告がないなどの問題がある。残念ながら、現時点では第 3 番目の病原性自己抗体と断定できないと当ガイドライン作成委員会では判断した。

文献

- 1) 島 智秋, 本村政勝. 【免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—】免疫性筋疾患—重症筋無力症 (MG)—重症筋無力症の自己抗体と病態. 日本臨床 2015; 73 (増刊 7 免疫性神経疾患): 465-471.
- 2) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve 2017; 55: 794-801.
- 3) Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. JAMA Neurol 2015; 72: 642-649.
- 4) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol 2011; 69: 418-422.
- 5) Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol 2012; 259: 427-435.
- 6) Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. Arch Neurol 2012; 69: 445-451.
- 7) Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. J Autoimmun 2014; 52: 139-145.
- 8) Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. Ann Clin Transl Neurol 2014; 1: 80-87.
- 9) Takahashi H, Noto YI, Makita N, et al. Myasthenic symptoms in anti-low-density lipoprotein receptor-

- related protein 4 antibody-seropositive amyotrophic lateral sclerosis: two case reports. *BMC Neurol* 2016; **16**: 229.
- 10) Ohnari K, Okada K, Higuchi O, et al. Late-onset myasthenia gravis accompanied by amyotrophic lateral sclerosis with antibodies against the acetylcholine receptor and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Intern Med* 2018; **57**: 3021-3024.
- 11) Bacchi S, Kramer P, Chalk C. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in double seronegative myasthenia gravis: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2018; **45**: 62-67.
- 12) Yan M, Xing GL, Xiong WC, Mei L. Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 126-135.
- 13) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 740583.
- 14) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; **26**: 1054-1059.
- 15) Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 935-940.
- 16) Luo J, Lindstrom J. Myasthenogenicity of the main immunogenic region and endogenous muscle nicotinic acetylcholine receptors. *Autoimmunity* 2012; **45**: 245-252.
- 17) Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1412**: 113-128.
- 18) Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al; REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res* 2019; **28**: 2247-2254.
- 19) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; **89**: 1127-1134.
- 20) 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. *Nature Med* 2001; **7**: 365-368.
- 21) Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 1272-1276.
- 22) Morren J, Li Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 344-358.
- 23) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2005; **57**: 289-293.
- 24) Niks EH, Verrips A, Semmekrot BA, et al. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. *Neurology* 2008; **70**: 1215-1216.
- 25) Konecny I, Stevens JA, De Rosa A, et al. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun* 2017; **77**: 104-115.
- 26) Verschuuren JJGM, Plomp JJ, Burden SJ, et al. Passive transfer models of myasthenia gravis with muscle-specific kinase antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 111-118.
- 27) Takata K, Stathopoulos P, Cao M, et al. Characterization of pathogenic monoclonal autoantibodies derived from muscle-specific kinase myasthenia gravis patients. *JCI Insight* 2019; **4**: pii: 127167.
- 28) Huijbers MG, Vergoossen DL, Fillié-Grijpma YE, et al. MuSK myasthenia gravis monoclonal antibodies: valency dictates pathogenicity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; **6**: e547.
- 29) Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest* 2013; **123**: 5190-5202.
- 30) Ulusoy C, Çavuş, Yılmaz V, Tüzün E. Immunization with recombinantly expressed LRP4 induces experimental autoimmune myasthenia gravis in C57BL/6 mice. *Immunol Invest* 2017; **46**: 490-499.
- 31) Mori S, Motohashi N, Takashima R, et al. Immunization of mice with LRP4 induces myasthenia similar to MuSK-associated myasthenia gravis. *Exp Neurol* 2017; **297**: 158-167.

Clinical Question 1-2

1. MG の病因

胸腺腫の病態

回答

- 胸腺腫は低悪性度の腫瘍であるが、しばしば周囲組織に浸潤しまれに転移することもある。
- 胸腺腫は World Health Organization (WHO) によって 5 つの病理亜型 (A, AB, B1, B2, B3) に分類され、病理組織像は生物学的特性と関連がある。
- 胸腺腫の病期分類には正岡による臨床病期分類と、Union for International Cancer Control (UICC) による TNM 表記を用いた病期分類がある。

解説・エビデンス

胸腺腫は増大速度が遅く低悪性度の腫瘍であるが、周囲臓器への浸潤が比較的高頻度に認められ、胸膜に播種転移することもある。

胸腺腫は胸腺上皮由来の腫瘍である。胸腺腫は病理学的には腫瘍上皮細胞と正常リンパ球が種々の比率で混在し、病理組織像は多彩である。腫瘍上皮細胞の異形成とリンパ球の混在比率により、胸腺腫は 5 つの病理亜型 (A, AB, B1, B2, B3) に分類され、胸腺腫の病理亜型と術後再発率、術後生存率との関係が示されている¹⁻³⁾。

1982 年に正岡らによって提案された臨床病期分類⁴⁾は、胸腺腫の病期分類として、現在、国際的に最も一般的に用いられている。しかしながら、International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) と International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) によって提案された TNM を用いた病期分類⁵⁾は、2017 年、Union for International Cancer Control (UICC) Version 8 によって採用され、今後、一般的な病期の記載になることが予想される。

日本胸部外科学会の学術委員会による全国調査によれば、2016 年の 1 年間の胸腺腫の手術は 1,986 例、胸腺癌の手術は 314 例であった⁶⁾。また、MG に対する胸腺摘除術は 478 例で、そのうちの 333 例 (70%) が胸腺腫合併症例であった⁶⁾。

胸腺腫には種々の自己免疫疾患の合併が知られている。MG の合併が最も多く、日本胸腺研究会による全国データベースでは、胸腺腫切除例の 23% に MG が合併する⁷⁾。特に Type B2 胸腺腫で最も高頻度で、40% に MG が合併する。また、胸腺癌の切除症例の 1% に MG が合併していた⁷⁾。胸腺腫の Type B3 と胸腺癌の混在症例が認められることもあり、MG 合併の胸腺癌には一部に胸腺腫が混在している可能性が推測される。

さらに、MG の症状のない胸腺腫の患者の 24.6% において、AChR 抗体が検出されている。術前に MG の症状がないにもかかわらず、胸腺腫切除後に MG が発症する症例 (postthymectomy myasthenia gravis) の報告もあり^{8,9)}、その多くで術前に血清中の AChR 抗体が検出されている。

胸腺腫内のリンパ球成分には多数の CD4⁺CD8⁺ T 細胞が含まれており、胸腺腫の腫瘍上皮細胞には正常胸腺と類似する T 細胞分化をつかさどる機能が内在すると考えられる。しかしなが

ら、腫瘍化した上皮細胞の HLA-DR の発現の低下と *Aire* 遺伝子の発現がないことによる T 細胞抗原受容体のレパトリーの選択機構の異常が予測され、自己抗原反応性の T 細胞の分化が惹起され自己免疫疾患が発症する可能性が推測されている^{10,11)}。

文献

- 1) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, Lyon Franc, 2004.
- 2) Okumura M, Shiono H, Minami M, et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 10-16.
- 3) Weis A-C, Yao X, Deng Y, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol* 2015; **10**: 367-372.
- 4) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; **48**: 2485-2492.
- 5) Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; **9**: S65-S72.
- 6) Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016. Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; **67**: 377-411.
- 7) Nakajima J, Okumura M, Yano M, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **49**: 1510-1515.
- 8) Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg* 2008; **86**: 941-945.
- 9) Yamada Y, Yoshida S, Iwata T, et al. Risk factors for developing postthymectomy myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 1013-1019.
- 10) Okumura M, Fujii Y, Shiono H, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 143-150.
- 11) Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 413-427.

Clinical Question 1-3

1. MG の病因

過形成胸腺の病態

回答

- 過形成胸腺は早期発症 MG で比較的良好に認められる胸腺異常である。一部の後期発症 MG でも認められる。
- MG の過形成胸腺には胚中心が存在し、AChR 蛋白質、AChR 特異的 T 細胞、AChR 抗体産生 B 細胞/形質細胞が集簇しており、AChR 抗体産生に関与していると考えられる。
- 過形成胸腺は MG の病態に強く関連しており、胸腺摘除は MG 治療のひとつになりうる。

背景・目的

MG では胸腺異常を合併することが多く、なかでも過形成胸腺は病原性自己抗体である AChR 抗体産生などの MG の病態に強く関与していると考えられている。以下に、MG 病態と過形成胸腺の関連について解説を加える。

解説・エビデンス

MG における過形成胸腺は早期発症 MG (EOMG) で比較的多く認められるが、後期発症 MG (LOMG) では頻度は下がると報告されている¹⁾。さらに LOMG での過形成の程度は EOMG と比較して軽度なことが多い。MG の過形成胸腺ではリンパ球の増殖・活性化、胚中心形成と炎症性機転を認める²⁾。胚中心は胸腺髄質に存在する筋様細胞の近傍に形成されやすく³⁾、過形成胸腺には AChR 抗体産生に必要である AChR 蛋白質、AChR 特異的 T 細胞、活性化した AChR 抗体産生 B 細胞/形質細胞が存在しており、AChR 抗体産生の場となっている^{2,4)}。

胸腺組織では筋様細胞と上皮細胞の一部に AChR 類似蛋白質が認められる。上皮細胞は不完全な AChR または AChR 類似の分子を発現している一方、筋様細胞には完全な AChR が発現しており、main immunogenic region (MIR) は筋様細胞のみに認められる^{2,5)}。そのため、MG における AChR 抗体産生には筋様細胞の AChR 蛋白質が主に関与していると考えられている。また、ウイルス感染などがトリガーとなり、過形成胸腺の輸入リンパ管に CCL21^{6,7)}、胸腺上皮細胞に CXCL13 が過剰に発現し、naïve B 細胞などが引きつけられることで感作が成立しやすい環境になっていると考えられている^{7,8)}。MG の胚中心では CD23 の発現亢進がみられ、B 細胞の分化促進、生存促進に関与している可能性がある⁹⁾。胸腺に樹状細胞などの抗原提示細胞や T 細胞、B 細胞の侵入が生じ^{6,10)}、さらに炎症機転などによる筋様細胞のダメージによって AChR 抗原が漏出することで^{11,12)}、過形成胸腺の形成や AChR 特異的自己反応性の活性化が生じ、これらの細胞が胸腺外に流出することで、MG が発症すると考えられている^{6,10,13)}。また、胸腺上皮もサイトカインの産生などを通して、MG 病態の増幅に関与している可能性がある^{2,14)}。実際に EOMG では他の MG の臨床型とサイトカインのプロファイルが異なることが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

過形成胸腺の EOMG の病態への関与は明らかで, AChR 抗体陽性の EOMG では発症早期の胸腺摘除術は有効な治療法と考えられる^{10, 18, 19)}。しかしながら, 胸腺摘除のみで AChR 抗体が陰性化したり, 完全寛解となる症例はまれで, 胸腺外にも自己抗体産生のシステムが存在していることが示唆され²⁰⁾, 根治的な治療法になる可能性は低いと考えられる。

文献

- 1) Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014; **5**: 84-91.
- 2) Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 401-412.
- 3) Roxanis I, Micklem K, McConville J, et al. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible roles in pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2002; **125**: 185-197.
- 4) Hill ME, Shiono H, Newsom-Davis J, Willcox N. The myasthenia gravis thymus: a rare source of human autoantibody-secreting plasma cells for testing potential therapeutics. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 50-56.
- 5) Kirchner T, Tzartos S, Hoppe F, et al. Pathogenesis of myasthenia gravis: acetylcholine receptor-related antigenic determinants in tumor-free thymuses and thymic epithelial tumors. *Am J Pathol* 1988; **130**: 268-280.
- 6) Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al. Dendritic cells in hyperplastic thymuses from patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003; **27**: 582-589.
- 7) Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, et al. CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia in myasthenia. *Ann Neurol* 2009; **66**: 521-531.
- 8) Cufi P, Dragin N, Weiss JM, et al. Implication of double-stranded RNA signaling in the etiology of autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2013; **73**: 281-293.
- 9) Murai H, Hara H, Hatae T, et al. Expression of CD23 in the germinal center of thymus from myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 1997; **76**: 61-69.
- 10) Utsugisawa K, Nagane Y, Tohgi H. Marked increase in CD44-highly positive cells in hyperplastic thymuses from patients with Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 507-513.
- 11) Bornemann A, Kirchner T. Thymic myoid cell turnover in myasthenia gravis patients and in normal controls. *Virchows Arch* 1998; **432**: 357-361.
- 12) Leite MI, Jones M, Ströbel P, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol* 2007; **171**: 893-905.
- 13) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Kondoh R. Antigen-specific T-cell activation in hyperplastic thymus in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007; **36**: 100-103.
- 14) Bernasconi P, Passerini L, Annoni A, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 in thymus of myasthenia gravis patients: correlation with pathological abnormalities. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 278-283.
- 15) Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, et al. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci Rep* 2016; **6**: 25886.
- 16) Xie Y, Li HF, Jiang B, et al. Elevated plasma interleukin-17A in a subgroup of Myasthenia Gravis patients. *Cytokine* 2016; **78**: 44-46.
- 17) Jeong HN, Lee JH, Suh BC, Choi YC. Serum interleukin-27 expression in patients with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2015; **288**: 120-122.
- 18) Ponseti JM, Caritg N, Gamez J, et al. A comparison of long-term post-thymectomy outcome of anti-AChR-positive, anti-AChR-negative and anti-MuSK-positive patients with non-thymomatous myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther* 2009; **9**: 1-8.
- 19) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 511-522.
- 20) Utsugisawa K, Nagane Y. Thymic abnormalities in patients with myasthenia gravis. *Brain Nerve* 2011; **63**: 685-694.

Clinical Question 1-4

1. MG の病因

リンパ球やサイトカインの病態

回答

- MG 病態においてヘルパー T (helper T : Th) 細胞は重要な働きをしていると考えられており、末梢血中の Th17 細胞数や濾胞性ヘルパー T (T follicular helper : Tfh) 細胞数が上昇、制御性 T (regulatory T : Treg) 細胞数が減少し、重症度や AChR 抗体価などの MG の病勢との相関が報告されている。
- Th17 細胞関連サイトカインである IL-17, Tfh 細胞関連サイトカインである IL-21, B 細胞関連サイトカインである BAFF や APRIL が上昇し、病態と関連していることが示唆されている。

背景・目的

AChR 抗体陽性 MG では AChR に感作されたヘルパー T 細胞依存性に B 細胞から自己抗体が産生されることが免疫病態の上流にあると考えられる。神経伝導障害は主に AChR 抗体による補体介在性の神経筋接合部の破壊によって生じると考えられているが¹⁾、病原性自己抗体産生や神経筋接合部での炎症に種々のリンパ球やサイトカインが関与し、MG 病態に炎症が重要であることが報告されている²⁾。MG におけるサイトカインやリンパ球に関する報告は多くあり、必ずしも一定の見解が出ているとはいえないが、Th17 細胞による慢性炎症、Tfh 細胞による自己抗体産生促進、Treg 細胞機能不全による免疫反応の活性化が病態を悪化させている可能性がある。以下に、MG の病態に重要と考えられるリンパ球やサイトカインについて解説を加える。

解説・エビデンス

1) Th17 細胞と関連サイトカイン

Th17 細胞は転写因子 ROR γ t を発現し、IL-17 を中心としたサイトカインを放出し、種々の細胞に作用することで、病変部位への好中球浸潤などを促進し炎症を増強させる作用を有する。多発性硬化症、関節リウマチなどの組織特異的な自己免疫性炎症性疾患と強く関連していることが報告されている。

MG においては、胸腺腫関連 MG の末梢血中の Th17 細胞数が上昇し、QMG や AChR 抗体価と正の相関を認めたという報告³⁾や血漿中の IL-17A が AChR 抗体陽性 MG (特に早期発症 MG, 女性, 非胸腺腫症例) で上昇し、QMG と軽度の相関があったという報告がなされている⁴⁾。また、血清 IL-17 が全身型 MG で上昇し、AChR 抗体価と相関していたという報告もある⁵⁾。

2) Tfh 細胞と関連サイトカイン

以前は B 細胞からの抗体産生に関与する T 細胞は Th2 細胞が主体と考えられていたが、近年

は Tfh 細胞が抗体産生に重要な役割を果たしていると考えられている。Tfh 細胞は表面にケモカイン受容体 CXCR5 や PD-1 を発現し、リンパ濾胞の胚中心に分布しており、IL-21, IL-4 などのサイトカインを産生し、B 細胞のクラススイッチを誘導する。全身性エリテマトーデス、Sjögren 症候群、視神経脊髄炎など抗体介在性の自己免疫疾患での重要性が報告されている。

MG においては $CD4^+CXCR5^+PD-1^+$ Tfh 細胞数が全身型 MG で増加し、形質細胞数、AChR 抗体価と強い相関があり、B 細胞からの抗体産生を促進する可能性が示唆されている⁶⁾。また、IL-21 の産生は主に活性化 Tfh1 細胞と Tfh17 細胞からなされていることが報告されている⁶⁾。さらに $CXCR5^+CD4^+$ Tfh 細胞数が MG で増加し、重症度と相関し、治療で低下することも示されている⁷⁾。また、Tfh 細胞関連サイトカインである血清 IL-21 が MG で上昇し QMG と相関していたという報告⁸⁾ や血清 IL-21 が抗 AChR IgG1 抗体価と相関し、ステロイド治療で低下するという報告もなされている⁹⁾。

3) Treg 細胞数と関連サイトカイン

Treg 細胞は Foxp3 を発現し、抑制性サイトカインである TGF- β や IL-10 などを出し、免疫応答の抑制的制御を担う T 細胞である。Treg 細胞の機能不全によって免疫のバランスが崩れると自己免疫疾患が発症する。

MG においては、Treg 細胞数が MG で正常対照より低く、かつ胸腺腫関連 MG、免疫治療を受けていない症例でより低いことから MG 病態と関連している可能性が示唆されている¹⁰⁾。また、 $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Treg 数は MG の活動期に低下し、免疫治療にて上昇し、QMG の変化率が Treg 細胞の変化率と相関することが示されている¹¹⁾。

また、Treg 細胞関連サイトカインである血清 IL-10 は血漿交換治療後に上昇し、上昇率が治療反応性と関連しているという報告や¹²⁾、B 細胞由来の IL-10 が低下しているという報告がなされている¹³⁾。

4) B 細胞と関連サイトカイン

MG に対するリツキシマブ治療の有効性が報告されており、B 細胞による抗体産生は MG 病態に強く関与していると考えられる。実際に MG において $CD19^+BAFF-R^+$ B 細胞の上昇が報告されている¹⁴⁾。

また、B 細胞関連サイトカインである BAFF や APRIL に関しては、血清 BAFF 濃度が MG で上昇し、AChR 抗体価と相関していたという報告や¹⁵⁾、MG (特に後期発症 MG) で APRIL 濃度が上昇していたという報告がある¹⁶⁾。

5) その他

Th22, Tc (Cytotoxic T) 22 細胞数が MG で上昇し、胸腺摘除後に低下し、MG 病態と関連を示唆する報告もある¹⁷⁾。IL-6 については上昇しているという報告が多いが^{18,19)}、検出できなかったという報告もある²⁰⁾。MG の動物モデルでは IL-6 阻害により、Th17 細胞や B 細胞が抑制されることで、MG の病態が抑制されることが示されている²¹⁾。MuSK MG のリンパ球やサイトカインに関する報告はまれであるが、末梢血単核球を刺激すると IFN- γ , IL-17A, IL-21 が上昇し、Th1 細胞や Th17 細胞の関与を示唆する報告がある²²⁾。

MG 病態におけるリンパ球、サイトカインに関する報告は多くあり、MG の病型によって免疫プロファイルが異なる可能性も示唆されている。MG の病変部位は神経筋接合部局所で小さ

いため、末梢血中のリンパ球・サイトカインが病勢などを反映しにくい可能性があり、MG 病態との関連については今後の研究の蓄積が重要と思われる。

文献

- 1) Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2843-2854.
- 2) Uzawa A, Kawaguchi N, Kanai T, et al. Serum high mobility group box 1 is upregulated in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 695-697.
- 3) Wang Z, Wang W, Chen Y, Wei D. T helper type 17 cells expand in patients with myasthenia-associated thymoma. *Scand J Immunol* 2012; **76**: 54-61.
- 4) Xie Y, Li HF, Jiang B, et al. Elevated plasma interleukin-17A in a subgroup of Myasthenia Gravis patients. *Cytokine* 2016; **78**: 44-46.
- 5) Roche JC, Capablo JL, Larrad L, et al. Increased serum interleukin-17 levels in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 278-280.
- 6) Zhang CJ, Gong Y, Zhu W, et al. Augmentation of circulating follicular helper T cells and their impact on autoreactive B cells in myasthenia gravis. *J Immunol* 2016; **197**: 2610-2617.
- 7) Saito R, Onodera H, Tago H, et al. Altered expression of chemokine receptor CXCR5 on T cells of myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2005; **170**: 172-178.
- 8) Zhang X, Liu S, Chang T, et al. Intrathymic Tfh/B cells interaction leads to ectopic GCs formation and Anti-AChR antibody production: central role in triggering MG occurrence. *Mol Neurobiol* 2016; **53**: 120-131.
- 9) Li Y, Rauniyar VK, Yin WF, et al. Serum IL-21 levels decrease with glucocorticoid treatment in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2014; **35**: 29-34.
- 10) Kohler S, Keil TOP, Hoffmann S, et al. CD4+ FoxP3+ T regulatory cell subsets in myasthenia gravis patients. *Clin Immunol* 2017; **179**: 40-46.
- 11) Xu WH, Zhang AM, Ren MS, et al. Changes of Treg-associated molecules on CD4+CD25 +Treg cells in myasthenia gravis and effects of immunosuppressants. *J Clin Immunol* 2012; **32**: 975-983.
- 12) Yeh JH, Wang SH, Chien PJ, et al. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2009; **16**: 1318-1322.
- 13) Yilmaz V, Oflazer P, Aysal F, et al. B cells produce less IL-10, IL-6 and TNF- α in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2015; **48**: 201-207.
- 14) Li X, Xiao BG, Xi JY, et al. Decrease of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells and elevation of CD19(+)BAFF-R(+) B cells and soluble ICAM-1 in myasthenia gravis. *Clin Immunol* 2008; **126**: 180-188.
- 15) Kang SY, Kang CH, Lee KH. B-cell-activating factor is elevated in serum of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 1030-1033.
- 16) Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, et al. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci Rep* 2016; **6**: 25886.
- 17) Robot-Jazi B, Hosseini M, Shaygannejad V, et al. High frequency of Tc22 and Th22 cells in myasthenia gravis patients and their significant reduction after thymectomy. *Neuroimmunomodulation* 2018; **25**: 80-88.
- 18) Zhang Y, Zhang Y, Li H, et al. Increased expression of P2X7 receptor in peripheral blood mononuclear cells correlates with clinical severity and serum levels of Th17-related cytokines in patients with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; **157**: 88-94.
- 19) Uzawa A, Kawaguchi N, Himuro K, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2014; **176**: 232-237.
- 20) Roche JC, Capablo JL, Larrad L, et al. Increased serum interleukin-17 levels in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 278-280.
- 21) Aricha R, Mizrachi K, Fuchs S, Souroujon MC. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2011; **36**: 135-141.
- 22) Yilmaz V, Oflazer P, Aysal F, et al. Differential cytokine changes in patients with myasthenia gravis with antibodies against AChR and MuSK. *PLoS One* 2015; **10**: e0123546.

第 1 章 重症筋無力症（MG）総論

2. MG の症状・合併症

MG はどのような症状を呈するか

回答

- MG の骨格筋は、筋収縮を続けると筋力が低下し、休息によって回復する。
- MG 患者は骨格筋症状の日内変動を訴える。
- 初発症状として、最も頻度が多いのは眼瞼下垂や複視などの眼症状であり、四肢筋力低下、球症状、顔面筋力低下、呼吸困難なども呈する。
- 一部には、球麻痺や呼吸困難で初発する症例やこれらが主症状の症例がある。
- 高齢発症 MG の症状は加齢変化や合併症に起因する症状との鑑別に注意を要する。
- 病原性自己抗体の種類によって筋力低下の程度や分布、筋萎縮の生じやすさに差異がある。

背景・目的

「本症の臨床症状の特徴は、運動の反復、持続に伴い骨格筋の筋力が低下し（易疲労性）、これが休息により改善すること、夕方に症状が悪化すること（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」これは2003年に日本神経治療学会と日本神経免疫学会によって作成された「MG 治療ガイドライン 2003」に記載された MG の臨床的特徴である¹⁾。簡潔に MG の骨格筋症状の特徴をよく表しているが（「非骨格筋症状 (non-myasthenic symptoms)」に関しては CQ 2-2 を参照されたい）、2006 年に免疫性神経疾患に関する調査研究班と特定疾患の疫学に関する調査班の合同で行われた全国臨床疫学調査によって高齢発症の増加が証明され、新たに発症年齢による臨床症状の特徴が明らかになってきた²⁾。さらに、AChR 抗体以外の病原性自己抗体である MuSK 抗体³⁾ による臨床症状の特徴が明らかになり、発症年齢や病原性自己抗体などの違いによる臨床症状の特徴を把握しておくことが臨床上重要になっている。また、筋無力症状が温熱により増悪し寒冷により改善を示すことがあり、診断を補助しうる。

解説・エビデンス

MG の最も特徴的な症状は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下である。筋力は運動を繰り返すことによって低下し、休息によって回復する⁴⁾。眼症状が最も頻度の高い症状であり、本邦の統計では初発症状の 71.9% が眼瞼下垂、47.3% が複視である²⁾。診断時には眼瞼下垂が 81.9% に、複視が 59.1% にみられるが、診断時に眼筋型 MG であった症例の約 20% が経過中に全身型に移行する²⁾。

眼症状に次いで頻度の高い罹患筋は四肢の骨格筋で^{5~7)}、2006 年の統計では初発時の 23.1%、診断時の 44.1% に頸部四肢筋力低下を認めると報告されている²⁾。さらに、構音障害、嚥下障害、咀嚼障害などの球症状（初発時 14.9%、診断時 27.6%）、顔面筋力低下（初発時 5.3%、診断

時 13.9%) や呼吸困難 (初発時 2.3%, 診断時 4.9%) の順に罹患頻度が低下する²⁾。しかしながら、球症状や頸部筋力低下あるいは呼吸障害が他の MG 症状に先行する症例や、それらが唯一の MG 症状である症例が存在するため、眼症状や四肢筋力低下以外の限局性の筋疲労や筋力低下であっても MG を否定できない。

2006 年の MG 全国疫学調査結果から発症年齢による臨床症状の違いが明らかとなった²⁾。眼筋型 MG の割合は 0~4 歳発症の 80.7% が最も高く、5~9 歳発症で 61.5%, 10~49 歳で 26.2% と発症年齢が上がるとともに低下するが、50 歳以上になると再び 37.7% と増加する。65 歳以上の高齢者では、眼瞼皮膚が弛んで眼裂が狭小化するため眼瞼下垂が見逃されやすい。球症状を脳血管障害などの合併症に起因する症状であると誤認される、など MG 診断時に高齢者特有の注意点がある。

AChR 抗体以外の病原性自己抗体によって、それぞれ特徴的な臨床症状を呈することも示唆されている。MuSK 抗体陽性 MG は、顔面や頸部の筋力低下、球症状が MG 症状の中核をなし、クリーゼになりやすいと報告されている⁸⁾。抗 ryanodine receptor 抗体陽性 MG⁹⁾ には、眼症状のほかに球症状と頸部筋力低下の発症率が高いと報告されている¹⁰⁾。

筋無力症状は温熱により増悪あるいは寒冷により改善することがあり^{11~13)}、寒冷による眼瞼下垂の改善は診断を補助することがある¹³⁾。

文献

- 1) 日本神経治療学会, 日本神経免疫学会 (編). MG 治療ガイドライン, 2003
- 2) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 3) 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. *Nature Med* 2001; **7**: 365-368.
- 4) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1797-1810.
- 5) Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987; **505**: 472-499.
- 6) Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**: 1121-1127.
- 7) Beekman R, Kuks J, Oosterhuis H. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; **244**: 112-118.
- 8) Sanders DB, El-Salem, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; **60**: 1978-1980.
- 9) Mygland Å, Tysnes OB, Matre R, et al. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol* 1992; **32**: 589-591.
- 10) Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 617-620.
- 11) Mermier CM, Schneider SM, Gurney AB, et al. Preliminary results: Effect of whole-body cooling in patients with myasthenia gravis. *Med Sci Sports Exerc* 2006; **38**: 13-20.
- 12) Yamaoto D, Imai T, Tsuda E, et al. Effect of local cooling on excitation-contraction coupling in myasthenic muscle: Another mechanism of ice-pack test in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**: 2309-2317.
- 13) Marinos E, Buzzard K, Fraser CL, et al. Evaluating the temperature effects of ice and heat tests on ptosis due to Myasthenia Gravis. *Eye* 2018; **32**: 1387-1391.

筋無力症状以外に注意すべき症状や合併疾患は

回答

- MG には甲状腺疾患など自己免疫疾患を合併することがある。
- 胸腺腫関連 MG (TAMG) では赤芽球癆、円形脱毛、味覚障害、低 γ グロブリン血症、心筋炎、など多彩な非運動症状が認められる。

背景・目的

MG には甲状腺疾患など様々な自己免疫疾患が合併することが知られており、特別な注意が必要である。特に胸腺腫関連 MG (TAMG) では、長期間にわたる経過のなかで生命予後を左右する非運動症状が発症する可能性がある。

解説・エビデンス

自己免疫疾患の合併は MG 全体の 8~15% 程度に認められ、合併疾患としては Basedow 病や橋本病などの甲状腺疾患、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病が高頻度である¹⁾。ただし、合併する病態機序に関しては不明な点が多い。一般的には AChR 抗体陽性例のほうが、MuSK 抗体陽性例よりも自己免疫疾患の合併頻度が高いといわれている。本邦で行われた研究では、AChR 抗体陽性例に合併する自己免疫疾患で最も多い疾患は Basedow 病であったが、MuSK 抗体陽性例では合併例がなかった²⁾。眼球運動障害の治療が抵抗性の場合には甲状腺眼症の可能性を考慮する。また、中年以降の女性の MG 患者では関節痛を自覚する場合をしばしば経験するが、関節リウマチと診断される症例は限られている。

TAMG では胸腺腫由来の T 細胞機能異常が原因となる多彩な非運動症状が出現する^{3~5)}。赤芽球癆の貧血による息切れや易疲労感などは MG の症状に似ているため、診断が遅れる可能性がある。円形脱毛は頭髮喪失という外見、精神面のダメージは大きい。これらの疾患は胸腺腫由来の CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞が原因と考えられ、MG の病勢と一致しない場合がある。味覚障害も TAMG で認められ、甘味が選択的に障害される⁶⁾。MG に対する免疫療法とともに改善することから、免疫学的機序が推測されている。胸腺腫に伴う低 γ グロブリン血症は別名、Good 症候群として知られており後天性の免疫不全に含まれる⁷⁾。重篤な感染症を繰り返すため、長期的に免疫療法が必要な MG の治療では注意すべき合併症である。また、graft-versus-host disease 様の難治性に皮疹を認める場合がある。

MG における心臓病変は古くから注目されてきたが、心電図異常や心機能障害が MG 患者で実際に高頻度か否かは一定の見解は得られていない。しかし、TAMG の 1~2% 程度に重篤な心筋炎が合併する⁸⁾。横紋筋抗体（特に Kv1.4 抗体）は MG の心筋炎に深く関与している可能性がある。TAMG 患者では致死的な不整脈が認められる場合があり、突然死のリスクを減らすため

にも心臓病変に対する注意が必要である。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

MG と診断した場合には自己免疫疾患の合併の可能性を考え、甲状腺ホルモン、抗核抗体、リウマチ因子、各種自己抗体の測定を検討する。TAMG では症状が安定している場合でも、長期にわたり非運動症状の発症に注意を要する。

文献

- 1) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1797-1810.
- 2) Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 1272-1276.
- 3) Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007; **254**: 756-762.
- 4) Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 413-427.
- 5) Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 989-994.
- 6) Kabasawa C, Shimizu Y, Suzuki S, et al. Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 205-207.
- 7) Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010; **135**: 347-363.
- 8) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; **66**: 1334-1338.

第 1 章

重症筋無力症（MG）総論

3. 診断・評価・病型分類

MG の診断はどのように行うか

回答

- MG の診断基準 2022 を提示した。
- MG 症状があり、病原性自己抗体が証明されれば診断できる (definite)。
- MG 症状があり、神経筋接合部障害が証明され、他疾患が鑑別できれば診断できる (definite)。
- MG 症状があり、血漿浄化療法が有効で、他疾患が鑑別できれば MG を強く疑う (probable)。
- 血漿浄化療法が無効ならば、MG の診断を再考し、自己免疫性でない筋無力症候群を鑑別する。

背景・目的

現行の重症筋無力症診断基準 2013（診断基準 2013）が作成されてから数年以上が経過している。診断基準 2013 は、診断率を上げることを基本方針として作成され、病原性自己抗体を B 項目として検査項目から独立させ、反復刺激試験などの神経筋接合部障害を検出する検査を C 項目として記載した（表 1）。この改訂によって、病原性自己抗体が陽性であれば MG の診断は比較的容易になった。しかしながら、感度の高い単線維筋電図の普及が不十分である現状では、神経筋接合部障害が証明できないために MG と診断されず適切な治療を受けられない AChR 抗体、MuSK 抗体ともに陰性（いわゆる double seronegative：DS-MG）の症例が存在していると考えられた。また、DS-MG のなかに、単線維筋電図などで神経筋接合部障害が証明された先天性 MG などが紛れ込む可能性があった。これらの問題に対応して、診断基準 2022 では支持的診断所見として血漿浄化療法の有効性を盛り込んだ。

解説・エビデンス

診断基準 2022 では、本ガイドラインの基本方針である“false negative”を少なくする配慮から D の支持的診断所見として血漿浄化療法の有効性を加え、判定に probable を設けた。LRP4 抗体（CQ 7-4）は MG の病原性自己抗体として不明な点が残るため、診断基準 2022 では B の病原性自己抗体には加えなかった（表 2）。

C の神経筋接合部障害を判定する項目として、診断基準 2013 と同様に、眼瞼の易疲労性試験陽性、アイスパック試験陽性、エドロホニウム（テンシロン）試験陽性、反復刺激試験陽性、単線維筋電図でジッターの増大の 5 項目を採用した。

D の支持的診断所見として、血漿浄化療法による MG 症状の改善を加えた。病原性自己抗体や神経筋接合部障害を証明できなくても、臨床症状から MG が強く疑われ、他の疾患が十分鑑

表 1 重症筋無力症診断基準 2013

A. 症状
(1) 眼瞼下垂 (2) 眼球運動障害 (3) 顔面筋力低下 (4) 構音障害 (5) 嚥下障害 (6) 咀嚼障害 (7) 頸部筋力低下 (8) 四肢筋力低下 (9) 呼吸障害 ＜補足＞上記症状は易疲労性や日内変動を呈する
B. 病源性自己抗体
(1) 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (2) 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性
C. 神経筋接合部障害
(1) 眼瞼の易疲労性試験陽性 (2) アイスパック試験陽性 (3) 塩酸エドロホニウム (テンシロン) 試験陽性 (4) 反復刺激試験陽性 (5) 単線維筋電図でジッターの増大
D. 判定
以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。 (1) A の 1 つ以上、B のいずれかが認められる。 (2) A の 1 つ以上、C のいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。

(注) C の各手技については本文を参照

表 2 重症筋無力症診断基準 2022

A. 症状
(1) 眼瞼下垂 (2) 眼球運動障害 (3) 顔面筋力低下 (4) 構音障害 (5) 嚥下障害 (6) 咀嚼障害 (7) 頸部筋力低下 (8) 四肢筋力低下 (9) 呼吸障害 ＜補足＞上記症状は易疲労性や日内変動を呈する
B. 病源性自己抗体
(1) 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (2) 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性
C. 神経筋接合部障害
(1) 眼瞼の易疲労性試験陽性 (2) アイスパック試験陽性 (3) エドロホニウム (テンシロン) 試験陽性 (4) 反復刺激試験陽性 (5) 単線維筋電図でジッターの増大
D. 支持的診断所見
血漿浄化療法によって改善を示した病歴がある。
E. 判定
Definite : 以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。 (1) A の 1 つ以上、B のいずれかが認められる。 (2) A の 1 つ以上、C のいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。 Probable : A の 1 つ以上、D を認め、血漿浄化療法が有効な他の疾患を除外できる。

(注) C の各手技については本文を参照

別できる場合には血漿浄化療法の治療反応性をみることによって probable と判定できる。もし血漿浄化療法が無効であった場合は自己免疫性ではない筋無力症候群の可能性を再考する。

診断基準Cの各手技については以下に説明を加える。

①眼瞼の易疲労性試験

眼瞼の易疲労性試験では、患者に上方視を最大約1分程度まで続けさせる。これにより眼瞼下垂が出現または増悪すれば陽性である¹⁾。

②アイスパック試験

アイスパック試験では、冷凍したアイスパック(冷蔵では効果が不十分であるため冷凍で用いる)を眼球に押し当てる。これまで3~5分間の冷却が報告されていたが、最近では2分間の冷却直後に判定することが多い²⁾。眼瞼下垂が改善すれば陽性であり、MG以外の疾患では陽性になりにくい³⁾。施行前後で眼裂を定規で測り、写真を撮ると判定しやすくなる。安静や加温の効果と比較すると、感度が上がる⁴⁾。図1AにMG患者におけるアイスパック試験の結果を示す。

③エドロホニウム(テンシロン)試験

エドロホニウム(テンシロン)試験を施行する際には、点滴ルートを確認したうえで、アンチレクス10mgを原液で、または生理食塩水に希釈して静脈内投与する。徐脈性不整脈出現などの危険性があるので、一度に全量を投与せずに2.5mgずつ分けて投与し、その都度MG症状が改善しているかを確認する。明らかな改善がみられた時点で試験を終了する。終了後は、患者の循環動態が落ち着いていることを確認してから点滴ルートを抜去する。偽陽性を除外する必要がある場合には、プラセボ(生理食塩水)投与を行う。図1BにMG患者におけるエドロホニウム試験の結果を示す。

④反復刺激試験

反復刺激試験は通常、鼻筋、僧帽筋、手内在筋などにおいて行う。被検筋に肘筋を加えると、感度が上がるという報告がある⁵⁾。反復刺激法における減衰率は、第1刺激における複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP)の振幅に対する、後続するCMAPのうちの最小振幅の比率(%)で表現する。通常、刺激頻度3Hzで10回の電気刺激を行い、減衰率が10%以上になった場合を異常とする。ただし、顔面筋を被検筋とした場合、減衰率を7~8%に

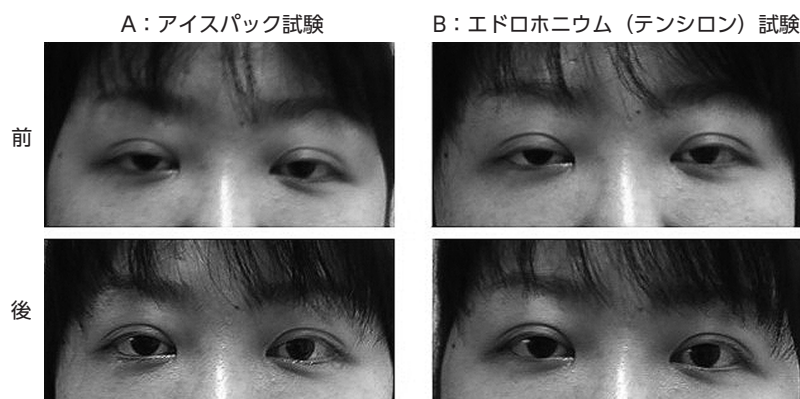


図1 MG患者におけるアイスパック試験とエドロホニウム(テンシロン)試験の結果

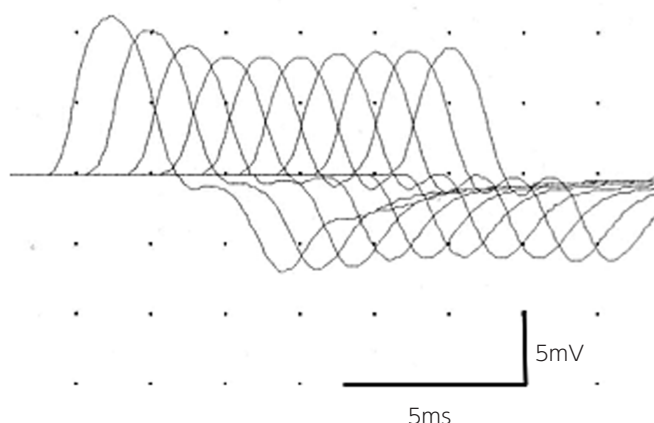


図2 MG患者の正中神経刺激，短母指外転筋記録による反復刺激試験の結果

すると特異度を下げることなく，感度を上げることができるという報告がある⁶⁾。3Hzの刺激では4あるいは5発目でアセチルコリンの放出量が最低になるため，1発目に対する4あるいは5発目の比率を減衰率と定義する。図2にMG患者の正中神経刺激，短母指外転筋記録による反復刺激試験の結果を示す。1発目に比べて2発目以降は減衰し，5発目が最小振幅（減衰率25%）で，そこからやや振幅増加に転じている。

⑤単線維筋電図（single fiber electromyogram：SFEMG）

SFEMGは通常，前頭筋，眼輪筋，総指伸筋において行う。図3にMG患者における眼輪筋の随意収縮SFEMGの結果を示す。同芯針電極によって同一運動単位に属するAとBの2個の筋活動電位が記録されている。神経末端の長いBがAよりも遅い潜時で記録されているが，AとBの潜時差が大きく変動し，時にブロック（図3の*）を生じている。潜時差変動の指標であるジッター値（mean consecutive difference：MCD）は $263\mu\text{s}$ と極めて大きい。神経筋接合部障害を調べる検査のなかで最も高感度であるが，陽性だった場合に他疾患との鑑別を要することがある。ただし，陰性的中率が非常に高く，複数の筋でSFEMGを記録し，正常所見であればMGは極めて否定的である⁷⁾。図2は連続26回の重ね書きで，AとBの潜時差が大きく変動していることがわかる。正常値については下記文献⁸⁾を参照のこと。

文献

- 1) Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. J Clin Neuromuscul Dis 2011; 13: 46-52.
- 2) Park JY, Yang HK, Hwang. Diagnostic value of repeated ice tests in the evaluation of ptosis in myasthenia gravis. PLoS One 2017; 12: e0177078.
- 3) Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, et al. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. Muscle Nerve 2013; 48: 902-904.
- 4) Marinos E, Buzzard K, Fraser CL, et al. Evaluating the temperature effects of ice and heat tests on ptosis due to Myasthenia Gravis. Eye 2018; 32: 1387-1391.
- 5) Bou Ali H, Salort-Campana E, Grapperon AM, et al. New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2017; 55: 532-538.
- 6) Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, et al. Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2017; 55: 166-170.

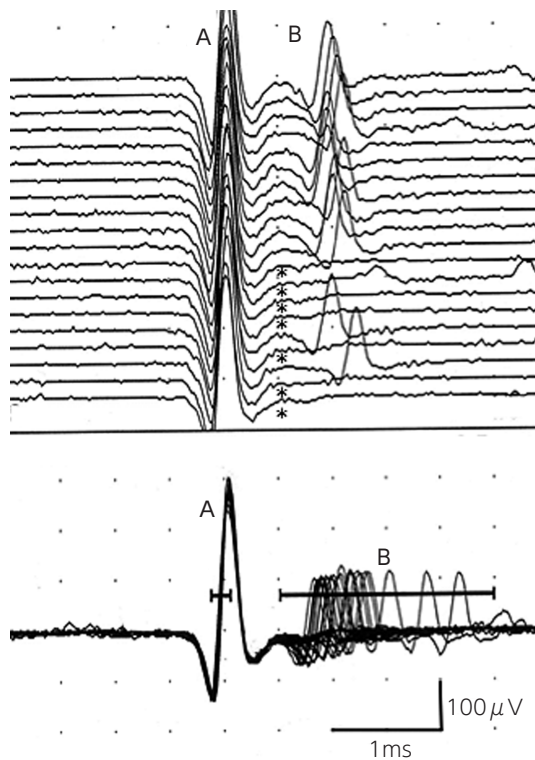


図3 MG患者における眼輪筋の随意収縮 SFEMGの結果

- 7) Padua L, Caliandro P, Di Iasi G, et al. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. Clin Neurophysiol 2014; **125**: 1270-1273.
- 8) Kokubun N, Sonoo M, Imai T, et al. Reference values for voluntary and stimulated single-fibre EMG using concentric needle electrodes: a multicentre prospective study. Clin Neurophysiol 2012; **123**: 613-620.

Clinical Question 3-2

3. 診断・評価・病型分類

MG 症状と患者 QOL の評価法は

回答

- MG 症状の重症度クラス分類には MGFA 分類を用いる。
- MG の定量的な重症度評価には MG-ADL スケール, QMG スコア, MG composite を用いる。
- 治療介入後の改善レベル評価には MGFA Postintervention Status を用いる。
- MG 患者の QOL 評価には MG-QOL15r を用いる。

背景・目的

古くは、MG の重症度分類として 1971 年に発表された Osserman の分類がよく用いられていたが、2000 年、MGFA (MG Foundation of America) が MG の臨床研究を世界的に標準化するために様々な分類やスケールを提唱した¹⁾。以後、MG 症状の重症度クラス分類には MGFA Clinical Classification (MGFA 分類)¹⁾ が用いられている。定量的な重症度スコアとしては、1999 年に MG-ADL スケール (患者の主観から評価する) が発表され²⁾、2000 年に MGFA が客観的評価法を用いた QMG (Quantitative MG) スコアを推奨した¹⁾。その後、これらを包含した MG composite という評価基準が登場し、有用性が示されている^{3,4)}。また、重症度スコアに加え、MG に特異的な QOL スケールである MG-QOL15 (15-item MG Quality of Life scale) が発表されている⁵⁾。MG 症状の評価は難しいため、MG の臨床・研究において定量的評価尺度は極めて重要であり、すべての研究はこれら国際的に確立した客観評価に基づいて行われるべきである。

解説・エビデンス

MG 症状の重症度クラス分類には MGFA 分類を用いる (表 1)。これは、現在にいたるまでの最重症時の状態により MG 患者を分類する分類法であり、治療の評価として用いるべきものではない。たとえば、過去にクリーゼを起こして挿管されたことがある患者は、現在無症状であっても MGFA 分類は V となる。

重症度スコアとして比較的簡単に記載できるものが MG-ADL スケールである (表 2)。これは主に患者の申告をもとに記載するものであり、最近の生活上の症状レベルをおおまかに把握することができる。欠点としては、患者の申告を重視するため QOL スケールに近い性質があることや、点数の重みづけが不十分である (四肢筋力低下が著しい場合と眼筋症状が常にある場合が同程度の点にしかないなど) ことがあげられる。実際に、後述の QMG スコアとの相関はそれほど強くなく ($r=0.55$)⁶⁾、相対的には MG-QOL15 との相関がよい ($r=0.76$)⁷⁾。

QMG スコアは同じく重症度を評価する指標であるが、客観的評価法が用いられる (表 3)。決して簡便な検査とはいえないが、外眼筋や一見正常な筋力を持つ筋でも易疲労性を捉えること

表1 MGFA 分類

Class I	眼筋筋力低下。閉眼の筋力低下があってもよい 他のすべての筋力は正常
Class II	眼筋以外の軽度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない
	II a 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
II b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class III	眼筋以外の中等度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない
III a	主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
	III b 主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下。眼症状の程度は問わない
	IV a 主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
IV b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class V	気管内挿管された状態。人工呼吸器の有無は問わない 通常の術後管理における挿管は除く 挿管がなく経管栄養のみの場合はIV b とする

(Jaretzki A 3rd, et al. Neurology 2000; 55: 16-23.¹⁾ より作成)

表2 MG-ADL スケール

	0点	1点	2点	3点
会話（点）	正常	間欠的に不明瞭 もしくは鼻声	常に不明瞭 もしくは鼻声、しかし聞 いて理解可能	聞いて理解するのが困難
咀嚼（点）	正常	固形物で疲労	柔らかい食物で疲労	経管栄養
嚥下（点）	正常	まれにむせる	頻回にむせるため、食事 の変更が必要	経管栄養
呼吸（点）	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸を要する
歯磨き・櫛使用の障害 （点）	なし	努力を要するが休息を要 しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち上がり 障害（点）	なし	軽度、時々腕を使う	中等度、常に腕を使う	高度、介助を要する
複視（点）	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でな い	常にある
眼瞼下垂（点）	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でな い	常にある
合計（0～24点）				

(Wolfe GI, et al. Neurology 1999; 52: 1487-1489.²⁾ より作成)

が可能であるなど、易疲労筋の検出感度は高い。注意すべき点は、健常者でも0点にならない場合が少なくないことや患者の自覚的変化が点数変化に反映されない場合があることである。また、診察時点での評価となるため、日によって変動する症状が反映されない場合もありうる。

2008年に登場したMG compositeは、これらMG-ADLスケールとQMGスコアの長所と短所

表3 QMG スコア

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
上方視時の眼陰下垂出現までの時間 (秒)			61	11～60	1～10	常時
顔面筋力			正常に閉眼できる	完全に閉じることが できるが, 少し弱い	完全に閉じることが できるが, 抵抗を加 えると容易に眼球結 膜が露出する	完全に閉じること ができない
100cc 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	飲めない
1～50 まで数え, 構音障害が出現するまで			50 まで言える	30～49	10～29	1～9
座位で上肢 90° 挙上可能な時間 (秒)	右		240	90～239	10～89	0～9
	左		240	90～239	10～89	0～9
% FVC (努力肺活量 / 予測肺活量× 100)			≥ 80	65～79	50～64	< 50
握力 (kg)	利き手	男性	≥ 45	15～44	5～14	0～4
		女性	≥ 30	10～29	5～9	0～4
	反対側の手	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
合計 (0～39 点)						

(Jaretzki A 3rd, et al. Neurology 2000; 55: 16-23.¹⁾ より作成)

を踏まえたうえで考案されたものである (表 4)。医師の主観的判断がある程度許されるため煩雑でないにもかかわらず QMG ($r=0.84$)⁸⁾, MG-QOL15 ($r=0.68$)⁴⁾ 両者と相関のバランスがよいのが特徴である。

MG の治療効果を評価するには MGFA Postintervention Status を用いる (表 5)¹⁾。CSR (complete stable remission; 完全寛解), PR (pharmacologic remission; 薬理的寛解), MM (minimal manifestations; 軽微症状), I (improved; 改善), U (unchanged; 不変), W (worse; 増悪), E (exacerbation; 再燃), D (died of MG; MG 関連死) に分類される。このうち, PR は免疫治療薬の投与により寛解を保っている状態であるが, 注意すべきはコリンエステラーゼ阻害薬を内服している患者は, 仮に無症状であっても PR でなく MM に分類される点である。最近では, 臨床研究や治験の評価項目として, 日常生活に支障のない満足な改善レベルを示す MM or better status というカテゴリー用語 (MM, PR, CSR をまとめた概念) が QOL 解析の結果から用いられるようになってきている^{9~11)}。

MG 治療の効果判定において, 患者の主観的満足度を反映する QOL の評価も重要である。MG 症状は分布が様々で, 時間帯によって変動し, 患者の活動負荷, 生活様式によっても異なる。生活上の困難性は患者自身にしか把握できない部分があり, 外来診療のみでの評価は難しい¹²⁾。2008 年, 米国 Muscle study group から MG 特異的 QOL スケールである MG-QOL15 が

表4 The Myasthenia Gravis Composite Scale

上方視時の眼瞼下垂出現までの時間 (医師の観察)	>45 秒	0	11～45 秒	1	1～10 秒	2	常時	3
側方視時の複視出現までの時間 (医師の観察)	>45 秒	0	11～45 秒	1	1～10 秒	3	常時	4
閉眼の筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下 (閉眼維持可能)	0	中等度低下 (閉眼維持困難)	1	重度低下 (閉眼不能)	2
会話, 発音 (患者の申告)	正常	0	時に不明瞭または鼻声	2	常に不明瞭または鼻声だが理解可能	4	不明瞭で理解が困難	6
咬む動作 (患者の申告)	正常	0	固い食物で疲労	2	柔らかい食物でも疲労	4	栄養チューブ使用	6
飲み込み動作 (患者の申告)	正常	0	まれにむせる	2	頻回のむせのため食事に工夫を要す	5	栄養チューブ使用	6
MG による呼吸状態	正常	0	活動時息切れ	2	安静時息切れ	4	呼吸補助装置使用	9
頸の前屈 / 背屈筋力 (弱い方を選択, 医師の観察)	正常	0	軽度低下	1	中等度低下 (おおよそ半減)	3	重度低下	4
上肢の挙上筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下	2	中等度低下 (おおよそ半減)	4	重度低下	5
下肢の挙上筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下	2	中等度低下 (おおよそ半減)	4	重度低下	5
合計 (0～50 点)								

(Burns TM, et al. Neurology. 2010; 74: 1434-1440. ⁴⁾ より作成)

表5 MGFA Postintervention Status

完全寛解 Complete Stable Remission (CSR)	1 年以上 MG の症状がなく、この間 MG に対するいずれの治療も受けていない。神経筋疾患に熟練した医師が注意深く診察してもすべての筋で筋力低下が認められない。ただし眼輪筋のみの筋力低下は問わない。
薬理学的寛解 Pharmacologic Remission (PR)	抗コリンエステラーゼ薬以外の治療によって、上記 CSR と同じ状態になっているもの。抗コリンエステラーゼ薬を内服している場合はこのカテゴリーには含めず MM に分類する。
軽微症状 Minimal Manifestations (MM)	軽微な筋力低下は存在するが、日常生活には支障がない状態。
改善 Improved (I)	臨床症状の改善、または MG に対する治療薬の減量がみられる。QMG スコアが 3 点以上改善したもの。
不変 Unchanged (U)	臨床症状の改善、または MG に対する治療薬の減量がみられない。QMG スコアの変化が 3 点以下のもの。
増悪 Worse (W)	臨床症状の増悪、または MG に対する治療薬の増量がみられる。QMG スコアが 3 点以上増悪したもの。
再燃 Exacerbation (E)	CSR, PR, MM の基準を満たした者がこれらの基準を超えて増悪したもの。
MG 関連死 Died of MG (D of MG)	MG や MG の合併症による死亡、胸腺摘除後 30 日以内の死亡。

(Jaretzki A 3rd, et al. Neurology 2000; 55: 16-23. ¹⁾ より作成)

発表された ^{5,13)} MG-QOL15 は 15 個の質問項目からなる簡便な評価スケールである。患者自身が評価し、記入は 2～5 分程度で済む。治療による MG-QOL15 の変化と重症度スケールの変化に良好な相関が示されている ¹⁴⁾。2010 年、わが国でも多施設共同研究によって MG-QOL15 日本語版 (MG-QOL15-J) が作成され、その信頼性、妥当性が検証された ⁸⁾。2016 年には、日米英

表 6 重症筋無力症 生活クオリティー質問表 “MG-QOL15r-J”

MG 症状について以下の文がどれ位あなたに当てはまるか、最近数週間の状況についてお答えください。

	まったくそう は思わない	少しそう思う	強くそう思う
(以下すべての MG に関連して)	0	1	2
1. MG の病状に不満である			
2. MG のため物を見る際に支障が生じる（二重に見える、まぶたが下がる、など）			
3. MG のため食べる際に支障が生じる			
4. MG のため社会活動に制限が生じている			
5. MG のため趣味や娯楽を以前ほど楽しめない			
6. MG のため家族の要求に十分に答えられない			
7. MG のため行動に工夫が必要			
8. MG のため仕事や役割（家庭を含む）に制限が生じ悩まされている			
9. MG のため話す際に支障が生じる			
10. MG のため外出、用足しをひとりですることが難しい（車の運転、買い物など）			
11. MG のため気持ちが落ち込む			
12. MG のため歩行に支障が生じる			
13. MG のため周囲と同じ早さで行動できない（公共の場所などで）			
14. MG でつらくて精神的に押し潰されそうになる			
15. MG のため身支度に支障が生じる			
合計ポイント			

(重症筋無力症 生活クオリティー質問表 “MG-QOL15r-J” Burns et al. Muscle and Nerve 2016 (日本語版 Japan MG registry study group)
(Burns TM, et al. Muscle Nerve 2016; 54: 1015-1022. ¹⁵⁾ より作成)

共同で質問項目や評価尺度を改訂した MG-QOL15r が発表されている (表 6)¹⁵⁾。現在、MG-QOL15 は英語、日本語以外にも 11 ヶ国以上の言語に翻訳、検証され、日常臨床だけでなく国際臨床研究、新薬開発でも広く使用されている。

文献

- 1) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Neurology 2000; 55: 16-23.
- 2) Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology 1999; 52: 1487-1489.
- 3) Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. Muscle Nerve 2008; 38: 1553-1562.
- 4) Burns TM, Conaway M, Sanders DB; MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology 2010; 74: 1434-1440.
- 5) Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38: 957-963.
- 6) Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, et al. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38: 947-956.
- 7) Muppidi S. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci 2012; 1274: 114-119.

- 8) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 9) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 10) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 11) Hahir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
- 12) Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **42**: 5-13.
- 13) Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, et al. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 14-18.
- 14) Barnett C, Wilson G, Barth D, et al. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 94-97.
- 15) Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 1015-1022.

Clinical Question 3-3

3. 診断・評価・病型分類

成人 MG はどのようなサブタイプに分類されるか

回答

成人 MG は以下の①～⑥のサブタイプに分類できる。

眼筋型 (ocular : O) MG (病原性自己抗体の有無, 胸腺組織型は問わない) ……①

全身型 (generalized : g) MG

—AChR 抗体陽性の非胸腺腫全身型—

早期発症 MG (g-EOMG) (発症年齢 < 50 歳) ……②

後期発症 MG (g-LOMG) (発症年齢 ≥ 50 歳) ……③

—AChR 抗体陽性の胸腺腫全身型—

胸腺腫関連 MG (g-TAMG) ……④

—AChR 抗体以外の病原性自己抗体陽性の全身型—

MuSK 抗体陽性 MG (g-MuSKMG) ……⑤

—病原性自己抗体非検出の全身型—

抗体陰性 MG (g-SNMG) ……⑥

背景・解説

成人 MG において、人生後期 (中～高年) の後期発症 MG (late-onset MG : LOMG) が増加し、その頻度が早期発症 MG (early-onset MG : EOMG) よりも高くなっていることや、発症年齢のヒストグラムが early- / late-onset の 2 峰性を示すことが³、1990 年代以降、主に欧州から報告され始めた^{1~4)}。その後、わが国を含め、先進国を中心に同様の結果が報告されている^{5,6)}。胸腺腫関連性 MG (thymoma-associated MG : TAMG) は病態、臨床所見、合併自己抗体、要する治療などに特徴があり、また、発症年齢が 50 歳前後をピークとする正規分布を示すため early- / late-onset には区別できない^{7,8)}。最近まで、成人 MG は発症年齢と胸腺腫の有無のみから、EOMG, LOMG, TAMG の 3 者に分類 (旧 ELT 分類) され、EOMG と LOMG は発症年齢 50 歳を境に区別されることが多かった⁹⁾。最近、病原性自己抗体検出の有無と眼筋型/全身型の区別を包含したサブタイプ分類が報告され^{7,8,10,11)}、EOMG と LOMG の核心がより明解に示されている。

多数例のデータに基づいたクラスター解析による報告^{7,8)} では、成人 MG は 6 つのサブタイプに分類されるという結果が繰り返し示されている^{7,8)}。以下に説明する。

①眼筋型 (Ocular : O) MG

発症年齢は高齢に偏り、旧 ELT 分類では主に旧 LOMG の構成成分となっていたが、症状分布 (患者に与える影響)、病態 (眼筋の特殊性) さらには治療が全身型と異なり、これを独立したサブタイプとする^{7,8)}。

②胸腺過形成を伴う全身型 MG

ほぼ全例がアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性で、すべてのサブタイプのなかで、唯一、発症年齢が若年に偏り、旧 EOMG の核心成分である^{7,8)}。胸腺摘除非施行例で胸腺病理所見なしに判断する場合、早期発症、AChR 抗体陽性の非胸腺腫例 (画像判断) にほぼ相当する。これを generalized (g)-EOMG とする。

③胸腺異常が示唆されない AChR 抗体陽性の全身型 MG

発症年齢は高齢に偏り、旧 LOMG の核心成分である^{7,8)}。これを g-LOMG とする。

④全身型 TAMG

全例 AChR 抗体陽性で、前述のとおり特徴的なサブタイプである。g-TAMG とする。

⑤⑥AChR 抗体陰性全身型 MG

発症年齢は 40 歳前後をピークとする正規分布であり、EOMG にも LOMG にも含まれない^{7,8)}。この範疇には AChR 抗体以外の病原性自己抗体 (MuSK 抗体など) 陽性例が含まれるが、その頻度が少ないため、統計学的手法ではサブタイプとして検出されない^{7,8)}。しかし、病原性自己抗体により病態、臨床所見の特徴があり、当然、区別するのが妥当である^{9~11)}。⑤MuSK 抗体陽性 MG (g-MuSKMG) と⑥抗体陰性 (g-seronegative MG : g-SNMG) は区別する。

②③の AChR 抗体陽性の非胸腺腫全身型では発症年齢が明らかに g-EOMG/LOMG の 2 峰性を示すため、年齢で両者を区別できる^{7,8)}。数学的な解析では、g-EOMG が減少し g-LOMG が増加する境界の発症年齢はおおよそ 45 歳とされる^{7,8)}。しかし、40 歳代の非胸腺腫例でも胸腺過形成が低頻度ながら認められるため、胸腺摘除の適否に影響する g-EOMG/LOMG の境界年齢は現行の 50 歳が臨床的に妥当である^{9~11)}。

最近、Gilhus ら^{10,11)} が提唱しているサブタイプ分類は眼筋型 MG、AChR 抗体陽性の非胸腺腫全身型について EOMG (発症年齢 < 50 歳) と LOMG (発症年齢 ≥ 50 歳) に区別、TAMG、AChR 抗体以外の病原性自己抗体陽性 MG (MuSK 抗体陽性 MG など)、そして既知の病原性自己抗体陰性 (非検出) MG であり、クラスター解析によるサブタイプ分類と一致している^{7,8,10,11)}。

成人 MG のサブタイプは、OMG, g-EOMG, g-LOMG, g-TAMG, g-MuSKMG, g-SNMG に分類される (O/g-ELTMuN 分類)。

なお、LRP4 抗体にはいまだ不明な点が残るため、本ガイドラインでは LRP4 抗体陽性/AChR 抗体陰性・MuSK 抗体陰性の全身型 MG を g-SNMG に含める。そのほか agrin, cortactin などに対する抗体検出例も同様である。

文献

- 1) Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. Arch Neurol 1999; 56: 25-27.
- 2) Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? Ann N Y Acad Sci 2008; 1132: 238-243.
- 3) Vincent A, Clover L, Buckley C, et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1105-1108.
- 4) Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. Neurology 2005; 65: 928-930.
- 5) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011; 305: 97-102.
- 6) Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A, et al. Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. Intern Med 2005; 44: 572-577.
- 7) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. PLoS One 2014; 9: e106757.
- 8) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical sub-

- type. BMC Neurol 2016; **16**: 225.
- 9) 錫村明生, 本村政勝, 檜沢公明, ほか. Clinical Question 4-5 後期発症 MG (late-onset MG : 50 歳以上発症) の臨床的特徴は. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 重症筋無力症診療ガイドライン作成委員会 (編), 南江堂, 東京, 2014; p.38-40.
 - 10) Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015; **14**: 1023-1036.
 - 11) Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol 2016; **12**: 259-268.

第 1 章

重症筋無力症（MG）総論

4. 疫学・予後

わが国にはどのくらいの MG 患者がいるか

回答

- 2017 年に受診した MG 患者は 29,210 人と推定された。
- 2005 年に受診した MG 患者は 15,100 人と推定された。
- わが国の MG 患者はおよそ 10 年間で、2 倍に増えている。

背景・目的

わが国においては、免疫性神経疾患に関する調査研究班により、MG 患者数と臨床像を調査する試みが 1973 年と 1978 年に実施され、それぞれ患者数を人口 10 万人あたり 1.35 人¹⁾、5.1 人²⁾と推計している。疫学調査の手法にのっとってはじめての全国調査は、2006 年に実施された。

解説・エビデンス

「免疫性神経疾患に関する調査研究班」と「特定疾患の疫学に関する調査研究」班による全国疫学調査が 2006 年に実施され、わが国の MG 患者数は 15,100 人 (95%CI 13,900~16,300)、有病率は人口 10 万人あたり 11.8 人 (95%CI 10.9~12.7) と推定された³⁾。2018 年に実施された「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の調査では、MG 患者数を 29,210 人 (95%CI 26,030~32,390)、有病率を人口 10 万人あたり 23.1 人 (95%CI 20.5~25.6) と推定した⁴⁾。ともに一次調査と二次調査による全国疫学調査の手法によっている。

諸外国における疫学調査の有病率は、Carr ら (2010 年)⁵⁾ は 55 のレポートのメタアナリシスにより 7.77 人 (95%CI 6.4~9.43)、Andersen ら (2014 年)⁶⁾ はノルウェーのデータベースを用い 13.1 人、Foldvar ら (2015 年)⁷⁾ はハンガリーのデータベースから 17.42 人、Breiner ら (2016 年)⁸⁾ はカナダのオンタリオ州のデータベースから 26.3 人 (95%CI 25.4~27.3)、Lee ら (2016 年)⁹⁾ は韓国のデータベースから 12.99 人、Santos ら (2016 年)¹⁰⁾ はポルトガルのデータベースから 11.17 人、Cea ら (2018 年)¹¹⁾ はチリのデータベースから 8.36 人 (95%CI 7.98~8.80) と推計している (いずれも人口 10 万人あたり)。これらのデータベースとは、医療保険、処方内容 (ピリドスチグミン)、検査 (アセチルコリン受容体抗体) などの資料である。調査の方法は異なるが、有病率は人口 10 万人あたり、一桁台後半から 20 人台までである。

わが国で 2005 年と 2017 年の有病率を調べた全国疫学調査は方法が同じであり、信頼できるデータに基づいている。約 2 倍となる患者増加の要因は、明らかにされていない。

文献

- 1) 平山宗広, 杉下知子, 宇尾野公義. 重症筋無力症の疫学的研究. 昭和 48 年度厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班報告書, 1974; p.50-66.
- 2) 高守正治, 井形昭弘. 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 年度研究報告書, 1988; p.227-245.
- 3) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 4) 吉川弘明, 荻野美恵子, 和泉唯信, ほか. 重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査——次調査による患者数推計. 厚生労働省神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証班平成 30 年度研究報告書.
- 5) Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; **10**: 46.
- 6) Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand Suppl* 2014; **198**: 26-31.
- 7) Foldvari A, Kovacs N, Sipos V, et al. Estimation of incidence, prevalence, and age-at-diagnosis of myasthenia gravis among adults by hospital discharge records. *Wiener klinische Wochenschrift* 2015; **127**: 459-464.
- 8) Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016; **26**: 41-46.
- 9) Lee HS, Lee HS, Shin HY, et al. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei Med J* 2016; **57**: 419-425.
- 10) Santos E, Coutinho E, Moreira I, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 413-421.
- 11) Cea G, Martinez D, Salinas R, et al. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand* 2018; **138**: 338-343.

MG 患者が置かれた現状は (症状, QOL レベル, 社会的不利益)

回答

- MG 患者の長期的な寛解はまれであり、症状の改善レベルや health-related quality of life (QOL) は現在でも多くの場合、不十分である。失職や収入減少など社会的不利益を経験する患者も少なくない。

背景・目的

定量的評価スケールの普及と詳細な多施設共同調査の結果から、MG 患者の現状が明らかになっている¹⁻⁵⁾。MG において長期にわたる完全寛解は現在もまれであり、多くの場合 MG 症状は生涯継続すると考えられる^{3,6-8)}。従来の経口ステロイドを重視した治療では、十分な QOL を獲得する患者は半数に届かない¹⁻³⁾。しばしば、経口ステロイドは減量不十分なまま長期化しており、MG 症状とは独立した、重大な QOL 阻害要因となっている^{1-3,5)}。社会的活動性、雇用、収入面で問題を抱えている患者の頻度も少なくない⁴⁾。

解説・エビデンス

1) 症状の改善レベル

わが国では、2010 年以降、定量的で詳細な多施設共同調査が繰り返し行われ、MG 患者の実態が報告されている^{1-3,5)}。MGFA Postintervention Status⁹⁾ (CQ 3-2 参照) に基づく寛解達成率は、完全寛解が 4.2~8.9%、薬理学的寛解が 7.6~9.7%であり、両者を併せても 15%程度である。minimal manifestations (健常な生活に支障ない軽微症状のみ, MM) or better status (完全寛解, 薬理学的寛解, MM) の達成率は、従来型の経口ステロイドを中心とした治療が行われていた 2010 年、2012 年の調査対象では 49.5%、50.8%に止まっていた^{2,3)}。QOL の解析から得られた現在の治療目標である「MM-5mg」(CQ 5-1-1 参照) の達成率は 41.6%、42.2%とさらに低い^{2,3)}。また、3 年間追跡例の検討では、完全寛解率は 5.7%から 4.8%に、薬理学的寛解率は 10.2%から 8.4%になっており、治療された集団のなかで寛解率は増加していなかった^{3,5)}。関連データのガイドライン委員による解析) 治療によりいったん寛解レベルに到達しても、長期間持続しない例が多い^{3,5)}。関連データのガイドライン委員による解析)

近年、欧米からも MG 患者の不十分な実態が指摘されるようになり、症状コントロールの困難性の視点からのみでも難治性 MG が 10~15%存在するとされる^{10,11)}。現実には「複数の免疫治療を行っても十分な改善が得られない」例だけではなく、「副作用や治療に伴う負担のため十分な治療の継続が困難である」例も含めて難治性 MG と考えられており^{10,11)}、その頻度はさらに高いものと考えられる。

2) QOL

MG では、診断技術の向上、免疫治療の普及に伴い、死亡例、重症例は減少したが、患者の QOL レベルは健常人に比較して低いことが報告されてきた^{12,13)}。しかし、重症度や治療内容と QOL の定量的関連性が不明であり、患者の低い QOL が MG 特異的な要因によるものか否かについて不明であった。MG 特異的 QOL スケールである MG-QOL15 が 2008 年に開発され、続いてその日本語版が作成検証された¹⁾(注。MG-QOL15 は 2016 年に改訂され、現在 MG-QOL15r が使用されている、CQ 3-2 参照)。わが国で 2010 年、2012 年に行われた多施設共同調査で多数例の詳細な臨床データが得られ、QOL の現状とその改善・悪化に関連する因子が解析された^{1,2)}。QOL 阻害に関連する独立因子として、MG 症状に加え経口ステロイド量が重大であり、ステロイドの副作用のなかでも抑うつ、クッシング様容姿変化が予想以上の悪影響を及ぼしていた^{1,2)}。MGFA Postintervention Status では、MM、薬理学的寛解あるいは完全寛解達成が QOL 改善に関連していたが、MM-5mg (CQ 5-1-1 参照) 達成はさらに強い相関を示した^{1,2)}。MG 重症度は個人の活動性に悪影響を及ぼしていたが、経口ステロイド量やクッシング様容姿変化は社会的活動性に悪影響を及ぼしており、重症度と異なる様式で QOL を阻害していた²⁾。容姿悪化や抑うつなどが、対人関係や社会での積極性に影響することは容易に想像される。

全身型 MG に比べ眼筋型 MG は軽症に扱われる傾向があり、眼筋型 MG の QOL に注目した検討は少数である^{14,15)}。眼筋型 MG 123 例を対象に行われた検討では、MM or better status 到達群に比較し、非到達群の QOL は有意に不良であった¹⁶⁾。コントロール不良な眼筋型 MG 患者が感じる不満度は想像以上に高い¹⁶⁾。

3) 抑うつ・不眠

古くから MG 患者では気分障害や抑うつが高頻度であることが指摘されていたが、精神機能評価と MG 特異的臨床パラメータの定量的な関連についての検討は少ない^{17,18)}。287 例の横断的多施設研究によると、MG における抑うつの独立した関連因子として、経口ステロイド量、MGFA Postintervention Status の不変 (CQ 3-2 参照)、発症早期があげられている¹⁹⁾。抑うつは PSL として 7.5~10mg/日の用量から明らかとなりやすい^{20,21)}。MG 患者の抑うつを避けるためには、長期的に使用するステロイドは少量とし、早期に症状を改善させることが重要である。

MG では、筋症状に関連する閉塞性睡眠時無呼吸、服用中の免疫抑制薬に関連する睡眠障害の頻度も高く、QOL に悪影響を及ぼすとの報告がある^{22~24)}。

4) 社会的不利益

MG 患者ではしばしば社会的活動が制限され、失業、収入減少などの不利益も加わり、QOL 低下に拍車がかかっている^{14,25~28)}。不利益の頻度は各国の医療・保険・経済状況により異なるが、欧州、アジアにおける MG 患者の失業、早期退職、減収の経験は 20~50%とされている^{25,26,28)}。わが国では、多施設共同で MG 連続例 923 例に対し社会的不利益に関するアンケート調査が行われている⁴⁾。失業や不本意な配置転換が 30%以上の患者で経験されており、減収が 36%、社会的活動の制限が 49%に及ぶことが報告されている⁴⁾。MG 症状に加え、長期経口ステロイドに伴う諸問題、病気に対する周囲の理解不足、情報不足が背景要因として重要であった⁴⁾。早期の治療目標 (MM-5mg, CQ 5-1-1 参照) 達成と MG に関するさらなる社会啓蒙が望まれる^{4,25)}。

文献

- 1) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 2) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 3) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 4) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; **7**: e013278.
- 5) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 513-517.
- 6) Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother* 2009; **9**: 351-358.
- 7) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 428-435.
- 8) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 141-149.
- 9) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al; for the Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standers. *Neurology* 2000; **55**: 16-23.
- 10) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.
- 11) Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; **12**: 1756286419832242.
- 12) Paul RH, Nash JM, Cohen RA, et al. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 512-516.
- 13) Padua L, Evoli A, Aprile I, et al. Myasthenia gravis outcome measure: development and validation of a disease-specific self-administered questionnaire. *Neurol Sci* 2002; **23**: 59-68.
- 14) Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes* 2015; **13**: 115.
- 15) Ariatti A, Stefani M, Miceli P, et al. Prognostic factors and health-related quality of life in ocular Myasthenia Gravis (OMG). *Int J Neurosci* 2014; **124**: 427-435.
- 16) Suzuki S, Murai H, Imai T, et al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. *BMC Neurol* 2014; **14**: 142.
- 17) Keesey JC. Does myasthenia gravis affect the brain? *J Neurol Sci* 1999; **170**: 77-89.
- 18) Kulaksizoglu IB. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2007; **21**: 473-481.
- 19) Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011; **1**: e000313.
- 20) Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989; **62**: 375-391.
- 21) Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; **5**: 239-246.
- 22) Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, et al. Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *J Neurol* 1998; **245**: 77-80.
- 23) Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, et al. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2006; **67**: 140-142.
- 24) Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, et al. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 174-180.
- 25) Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, et al. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010; **8**: 129.
- 26) Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010; **31**: 571-573.
- 27) Basta IZ, Pekmezović TD, Perić SZ, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci* 2012; **33**: 1375-1381.
- 28) Blum S, Lee D, Gillis D, et al. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci* 2015; **22**: 1164-1169.

Clinical Question 4-3

4. 疫学・予後

MG の長期予後や死因は

回答

- MG の長期予後は免疫療法の普及により改善した。寛解率は 20%未満であるが、生活、仕事に支障がない軽微症状 (minimal manifestations : MM) 状態まで改善する頻度は 50%以上である。
- MG に関連する死亡はほとんどなくなっており、クリーゼによる死亡が大きく減少した影響が大きい。
- MG 患者の死亡率は健常者と比べ高いとする報告もあり、そうでもないとする報告もある。MG の死亡に影響する因子としては、悪性腫瘍の合併、肺疾患、心疾患と高齢者では QOL の低下がある。
- 胸腺腫関連 MG では MG の病態や術式は予後に影響することはない。56 歳以上であること、胸腺腫摘除において顕微鏡的残存および肉眼的残存があること、正岡の分類Ⅲ以上であることが胸腺腫関連 MG の予後に影響する。

背景・目的

MG の長期予後は免疫療法の普及により改善し、MG の死因のうちクリーゼなど MG に関連する死亡は 2%以下となっている¹⁾。高齢発症の MG の増加に伴い、高齢発症 MG の予後を改善させる対策も必要である。MG の長期経過や予後について適切な尺度を用いて評価した研究は少ない。

解説・エビデンス

Grob らによる 1940 年代から 2000 年まで年代別に、MG 患者の治療後状態の比率を算出した研究によると、死亡する患者の割合が減り、改善となる患者の割合が増加している²⁾。MG の予後を多数例かつ適切な尺度を用いて評価した研究は少ない。Tsinzerling らは独自の基準により「寛解」は 24%、「改善」は 58%、「変化なし」は 12%、「増悪」は 6%と報告している³⁾。Masuda らは MGFA post-interventional status による基準をもとに、寛解 (complete stable remission と pharmacological remission) は 17%、MM は 33%、改善 (improved) は 32%、変化なし (unchanged) は 17%、増悪 (worse) は 1%と報告している⁴⁾。MG の寛解率は 20%未満であるが、日常生活や仕事に支障がない軽微症状 (minimal manifestations : MM) 以上の状態になる患者の割合は 50%以上に達している。

胸腺腫関連 MG はクリーゼに陥る頻度も高く、非胸腺腫 MG に比べて重症な場合が多い⁵⁾。しかし、MG の長期予後に関しては、胸腺腫関連 MG と非胸腺腫 MG との間には差は認められない⁶⁾。

1968年から1997年に発表された8つのMG疫学データ研究を解析し2010年に発表されたシステマティックレビューによると、1968年から1997年に報告されたMG患者の粗死亡率は0.06～0.89/100万人/年であった⁷⁾。2012年以降に報告されたMG患者の粗死亡率は1.41～1.76/100万人/年と増加している^{1,8)}。これは、70歳以上で発症するMG患者の増加が影響しているためと考えられ、年齢調整した死亡率には変化がない¹⁾。海外でのデータになるが、2000年から2005年における米国の病院で診察を受けていたMG患者のうち死亡した患者の割合は0.89%、またMGクリーゼを発症した患者における死亡は4.47%であった⁹⁾。MGの死亡と関連する因子としては、悪性腫瘍の合併、肺疾患、心疾患、脳血管障害、胸腺腫の再発、糖尿病があり^{1,10,11)}、高齢者では肺炎、骨折やQOLの低下がある^{12,13)}。特にMGとの直接的な関連は否定的ではあるが、悪性腫瘍の合併は生命予後にかかわる重要な問題である。Cittarioらの報告によると2,479例のMG患者の13～14年の経過観察期間において8.9%の患者で胸腺外の悪性腫瘍が発生していた¹⁴⁾。悪性腫瘍発生との関連する因子としては高齢発症と胸腺腫関連MGがあげられた。

胸腺腫関連MGではMGの病態や術式は予後に影響することはない。56歳以上であること、胸腺腫摘除において顕微鏡的残存および肉眼的残存があること、正岡の分類Ⅲ以上であること、WHO分類でB1～3に該当することが胸腺腫関連MGの予後に影響する¹⁵⁾。また、胸腺腫関連MGでは突然死の報告があり、原因として心筋炎による致死的不整脈の可能性が指摘されている¹⁶⁾。胸腺腫関連MGで横紋筋抗体が陽性となる症例では心臓合併症の危険性がある¹⁷⁾。臨床的に心筋炎と診断できない場合でも、心不全や様々な伝導障害が認められる場合がある¹⁸⁾。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

MGの長期予後は概して良好である。ただし長期間にわたる免疫治療の副作用による動脈硬化性疾患や肺炎をはじめとする感染症の危険を念頭に治療戦略を立てるべきである。免疫療法を長期に行っているMG患者の悪性腫瘍発生が一般人口に比べて高率であるか否かは結論が出ていない。心臓合併症の有無については突然死のリスクもあり、心電図検査など定期的な検査を考慮する。近年、高齢発症MGが増加しており、悪性腫瘍の合併、肺炎、骨折、QOLの低下が予後に影響しており、これらの患者の長期予後を考慮した治療戦略の構築も急がれる。

文献

- 1) Basta I, Pekmezovic T, Peric S, et al. Survival and mortality of adult-onset myasthenia gravis in the population of Belgrade, Serbia. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 708-712.
- 2) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 141-149.
- 3) Tsinkerling N, Lefvert AK, Matell G, et al. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 1109-1112.
- 4) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: Validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 5) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 475-490.
- 6) Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998; **51**: 1198-1200.
- 7) Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; **10**: 46.
- 8) Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, et al. Mortality in myasthenia gravis: a nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle nerve* 2016; **53**: 73-77.
- 9) Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; **72**: 1548-1554.

- 10) Liu C, Wang Q, Qiu Z, et al. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study. *Neurol India* 2017; **65**: 518-524.
- 11) Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 203-207.
- 12) Alkhawajah NM, Oger J. Treatment of myasthenia gravis in the aged. *Drugs Aging* 2015; **32**: 689-697.
- 13) Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, Sawanyawisuth K. Factors predicting the outcomes of elderly hospitalized myasthenia gravis patients: a national database study. *Int J Gen Med* 2017; **10**: 131-135.
- 14) Citterio A, Beghi E, Millul A, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2009; **256**: 1221-1227.
- 15) Nakajima J, Okumura M, Yanoc M, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; **49**: 1510-1515
- 16) Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002; **59**: 1844-1850.
- 17) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; **66**: 1334-1338.
- 18) Kocabas ZU, Kizilay F, Basarici I, Uysal H. Evaluation of cardiac autonomic functions in myasthenia gravis. *Neurol Res* 2018; **40**: 405-412.

第2章 成人期発症 MG の治療

成人期発症 MG の治療ガイド (CQ マップ, 治療アルゴリズム)

成人期発症 MG の治療ガイド (CQ マップ)

- MG は自己免疫疾患であり，免疫治療が基本である．対症療法は補助的治療として検討する (CQ 5-1-1) (表 1, 表 2, 図 1)．
- MG の症状把握は難しい．客観的病状評価に基づき治療法を選択する．評価方法については CQ 3-2 を参照．
- 胸腺摘除の適応については，胸腺腫関連 MG では適応，非胸腺腫 MG については CQ 5-2-1 を参照．
- 経口ステロイド治療は様々な問題点を有する．治療開始前に CQ 5-3-1 を参照．
- 早期速効性治療戦略を上手に用いる (CQ 5-1-2)．
- 難治性 MG (CQ 5-1-1) に対し分子標的治療薬 (CQ 5-7-1～5-7-2) を使用する場合がある．
- MuSK 抗体陽性 MG，抗体陰性 MG については CQ 7-2～7-4 を参照．

表 1 治療 CQ マップ

症状分布	眼筋に限局	全身型	
		軽症・中等症	重症・難治性・フリーゼ
胸腺摘除	▼胸腺腫合併例のみ適応 ▼それ以外は適応なし ☞ CQ 5-2, CQ 6-1	▼g-TAMG は適応 ▼g-EOMG は一部適応 ▼g-LOMG は原則適応なし ☞ CQ 5-2, CQ 7-1	▼症状改善を優先 ☞ CQ 7-5
経口免疫療法	▼経口ステロイド ▼免疫抑制薬 ☞ CQ 6-2	▼経口ステロイド ▼免疫抑制薬 ☞ CQ 5-3	▼血漿浄化療法，免疫グロブリン静注療法を軸にステロイドパルス療法，経口免疫療法 ▼難治性 MG には分子標的治療薬 ☞ CQ 5-4, CQ 5-5, CQ 5-6, CQ 5-7, CQ 7-5
非経口免疫療法	▼ステロイドパルス療法 ☞ CQ 6-2	▼血漿浄化療法 ▼免疫グロブリン静注療法 ▼ステロイドパルス療法 ☞ CQ 5-1, CQ 5-3, CQ 5-4, CQ 5-5, CQ 5-6	
対症療法	▼抗コリンエステラーゼ薬，▼ナファゾリン点眼液，▼眼瞼挙上術 ☞ CQ 5-8, CQ 6-3	原則使用しない ▼嚥下障害に対する過渡的治療	

表 2 治療各論へのナビゲーション

治療法			CQ 番号	わが国における保険適用
(1)	抗コリンエステラーゼ薬		CQ 5-8	○
(2)	経口ステロイド		CQ 5-3-1	○
(3)	ステロイドパルス療法		CQ 5-4	△ ^{注1}
(4)	免疫抑制薬	カルシニューリン阻害薬(タクロリムス, シクロスポリン)	CQ 5-3-2	○
		アザチオプリン	CQ 5-9	△ ^{注1}
		シクロホスファミド	CQ 5-9	×
		ミコフェノール酸モフェチル	CQ 5-9	×
		メトトレキサート	CQ 5-9	×
(5)	分子標的治療薬	エクリズマブ	CQ 5-7-1	○
		リツキシマブ	CQ 5-7-2	×
(6)	免疫グロブリン静注療法		CQ 5-5	○
(7)	血漿浄化療法		CQ 5-6	○
(8)	胸腺摘除		CQ 5-2	○

注1：正式な保険適用を有しないが，診療報酬審査上，原則としてその使用は認められている。

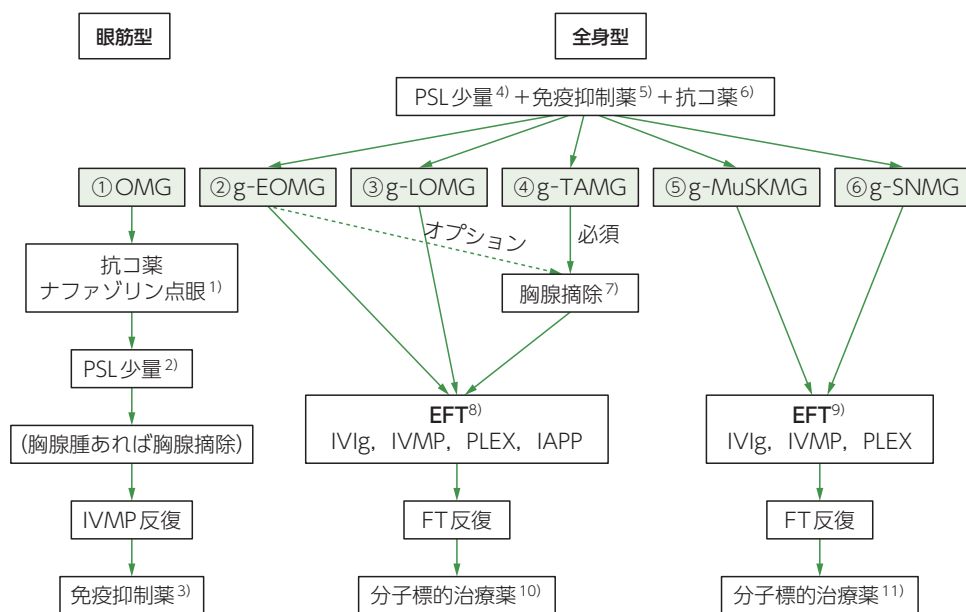


図 1 病型ごとの治療アルゴリズムの概要

各病型 (①OMG, ②g-EOMG, ③g-LOMG, ④g-TAMG, ⑤g-MuSKMG, ⑥g-SNMG) についての説明は CQ 3-3 を参照のこと。

抗コ薬：抗コリンエステラーゼ薬, PSL：プレドニゾロン, IVMP：メチルプレドニゾロン静脈内投与, EFT：早期速効性治療, IVIg：免疫グロブリン静注療法, PLEX：血漿交換, IAPP：免疫吸着療法, FT：速効性治療

脚注

1) ナファゾリン点眼液は表在性充血などに汎用される点眼液である。本邦では MG に対しての保険適用はない。眼筋型のみならず、全身型の眼瞼下垂にも有効である場合がある。あらかじめ薬剤部などで点眼用の容器に分注しておく必要がある。

2) 眼筋型 MG における経口ステロイドはプレドニゾロン 5mg 以下を推奨する。

3) 眼筋型 MG に対し保険適用になっている免疫抑制薬はタクロリムスのみである。免疫抑制薬の投与開始時期は PSL 開始の前後でもよい。

4) 全身型 MG における経口ステロイドはプレドニゾロン 10mg 以下にとどめることを推奨する。多くても 20mg は超えないようにする。

5) 本邦ではタクロリムスとシクロスポリンのみが保険適用である。アザチオプリンとは正式な保険適用を有しないが、診療報酬上、原則としてその使用は認められる。

6) 抗コリンエステラーゼ薬としては通常ピリドスチグミンが使用される。症状が改善したら漸減中止を目指す。

7) 胸腺摘除を行う場合、球症状や呼吸苦などを有する症例では術後に症状の急性増悪（クリーゼを含む）をきたしやすいため、術前に EFT など十分な免疫治療を行う必要がある。ただし、その場合にステロイドパルス療法を単独で行うことは危険である。非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除の適応については CQ 5-2-1 を参照のこと。

8) 早期速効性治療は、少量の経口ステロイドと免疫抑制薬で効果が不十分であれば速やかに行う。IVMP は IVIg, PLEX, IAPP と組み合わせて行うことを推奨する。

9) 早期速効性治療を g-MuSKMG や g-SNMG に対して行うときには、IAPP の効果が PLEX よりも劣る場合があるため IAPP を選択しないことを推奨する。

10) AChR 抗体陽性 MG (②, ③, ④) で EFT/FT を行っても十分な治療効果が得られない場合には、分子標的治療薬としてエクリズマブを用いることが可能である。

11) AChR 抗体陰性 MG (⑤, ⑥) で EFT/FT を行っても十分な治療効果が得られない場合には、分子標的治療薬としてリツキシマブなどが有効な場合がある。特に MuSK 抗体陽性 MG に対するリツキシマブの有効性は海外では確立しているが、本邦では保険適用外である。

第 2 章 成人期発症 MG の治療

5. 成人期発症全身型 MG の 治療指針

治療上の基本的な考え方は

推奨

- 成人発症 MG の長期完全寛解は得難い（**推奨提示 1C**）。治療が多くの場合、生涯にわたることを意識し、health-related quality of life (QOL) やメンタルヘルスを良好に保つように治療戦略を立てる（**推奨提示 1C**）。
- MG 治療における最初の治療目標は、「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations レベル (MM-5mg)」であり、これを早期達成するよう治療戦略を考える（**推奨提示 1C**）。
- MM-5mg は免疫治療開始から約 5 年間その達成が増加するが、以後、ほとんど増加しないため、なるべく早期の達成を目指す（**推奨提示 1C**）。
- 経口ステロイドの最高用量や中等量以上の投与期間は MM-5mg 達成に関連しない。
- 早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy : EFT ; CQ 5-1-2 参照) は MM-5mg の早期達成に有効である（**推奨提示 1B**）。
- 漸増漸減による高用量経口ステロイド療法は様々な副作用や QOL 障害につながりやすく、かつ、完全寛解や早期 MM-5mg に関連しないため推奨されない（**推奨提示 1B**）。
- 難治性 MG とは、「複数の経口免疫治療薬による治療」あるいは「経口免疫治療薬と繰り返す非経口速効性治療を併用する治療 (CQ 5-1-2 参照)」を一定期間行っても、「十分な改善が得られない」あるいは「副作用や負担のため十分な治療の継続が困難である」場合である。
- 全身型 MG の治療ではあくまで免疫療法が中心であるが、抗コリンエステラーゼ薬は補助的薬剤として有効である（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

1970～1980 年代以降、漸増・漸減投与法による高用量 (1 mg/kg または 50～60 mg/日) 経口ステロイド治療が普及し、全身型 MG による重症例、死亡例は減少、生命予後は改善した^{1,2)}。長年にわたり、高用量経口ステロイド治療は全身型 MG に対するスタンダード治療と考えられてきたが、その背景には、高用量、長期のステロイドにより病態が鎮静化し寛解 (症状のない状態) に向かうという期待があった。正確な症状評価が不十分なまま、寛解という用語が広く用いられ、高い寛解率が報告された時代もあった。しかし、数十年間にわたり経口ステロイド中心の治療が広く行われたにもかかわらず、現実には MG の完全寛解率は現在でも低いまま (10% 未満) で改善していない¹⁻⁹⁾。多くの患者で経口ステロイドは減量不十分なまま長期化した⁴⁻⁸⁾。高用量経口ステロイド治療は MG 症状の改善に有効ではあるが、中等量以上のステロイド内服を長期化させやすく、多様な副作用や QOL 障害に結びつきやすい^{1-8, 10, 11)}。ガイドライン委員による文献 4～6 関連データの解析¹⁾。なお、以前は MG の増悪を「再発」と表現する向きがあったが、寛解 (症状のない状態；頻度は低い) から増悪した場合を除き「再発」という用語は不適切である。

MG 症状は易疲労性や変動を伴い評価が難しい。これを定量的に評価するスケール⁹⁾や MG 特異的な QOL スケール¹²⁻¹⁴⁾がわが国でも普及し始め^{4-8, 10, 11)}、2010 年以降、多数例での詳細な多施設調査が繰り返し行われた。その結果、MG (眼筋型を含む)では不十分な症状改善や減量不十分な経口ステロイドのため、QOL が阻害されている患者が過半数であること^{4-8, 15, 16)}、失職や収入減少などの社会的不利益が 1/3 以上の患者に生じていること¹¹⁾などが明らかとなった。これらは主に経口ステロイドを重視した従来型治療を反映する結果である^{4-8, 11)}。患者の症状レベルや病状に対する不満が、主治医に十分に把握されていないことも少なくない¹⁷⁾。MG では完全寛解のみならず薬理学的寛解率も低く、患者集団を追跡しても両者の達成率は増加しない^{ガイドライン委員による文献 4-6 関連データの解析}。寛解はいったん達成されても長期間持続せずに再発することが多い。これは長期継続が可能な量の経口薬のみでは寛解維持が困難なことが多いためである。多くの患者で MG は長期的 (ほぼ生涯にわたり) に経過する¹⁸⁾。完全寛解が得難い以上、患者の多くが到達可能で、QOL 面で高い満足度が得られる治療目標を早期達成することが現在の基本方針である⁴⁻⁸⁾。

解説・エビデンス

QOL やメンタルヘルスの不良に関連する因子として、不十分な運動症状改善に加え、経口ステロイド量が重要である^{4-8, 11)}。減量不十分な長期経口ステロイドは容姿の悪化、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、骨粗鬆症と病的骨折に加え、気分変調や抑うつの原因として重要であり、重大な QOL 阻害要因となっている^{4-8, 11, 15, 19, 20)}。抑うつ、満月様顔貌はプレドニゾンとして 1 日量 7.5~10mg から明らかとなりやすく^{19, 20)}、患者の社会的活動性を阻害し QOL を低下させる^{4, 5, 11)}。長期経口ステロイドは少量とすべきである^{4-8, 11)}。

わが国の多施設研究により、完全寛解とほぼ同等の患者 QOL が得られ、完全寛解より多くの患者が到達可能な治療目標として minimal manifestations (MM, MG Foundation of America (MGFA) postintervention status のカテゴリー⁹⁾) またはそれ以上 (MM or better) にあり、プレドニゾン 1 日服用量が 5mg 以下である状態 (MM-5mg) が推奨された^{4, 5, 8)}。この治療目標達成により、社会的活動性改善とともに明解な QOL 改善が得られる^{5, ガイドライン委員による文献 4-6 関連データの解析}。しかし、その達成率は専門外来の多施設調査においても MG 全体の 42~50%^{4, 5, ガイドライン委員による文献 6 関連データの解析}、全身型の 37~45%にとどまる^{5, 6)}。あらゆる治療を駆使して MG 患者を十分な状態に改善させようとする医師は非常に少ないのが現状である²¹⁾。

MM に重症度スコアを用いた基準を設定することは困難であるが、2015 年の多施設調査^{6, 22)}により得られた専門施設のデータでは、MM 患者の MGFA quantitative MG score (QMG; CQ 3-2 参照) は全身型で 4.7 ± 2.8 点、眼筋型で 3.5 ± 2.2 点であり、MG-ADL スケール (CQ 3-2 参照) は全身型で 1.2 ± 1.3 点、眼筋型で 1.0 ± 1.0 点であった (日本 MG レジストリー研究データベースより)。MG-ADL スケールでは、MM 例の全身症状は 0 点であることが多い。

全身型 MG では、非経口速効性治療を積極的に用い、症状の早期改善と経口ステロイド量抑制の両立を図る [早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy: EFT; CQ 5-1-2 参照)] ことにより MM-5mg の早期達成率が改善すると報告されている⁶⁾。仮に長期の安定が得られなくとも、一定期間の MM-5mg を達成できれば、間欠的な非経口速効性治療により MM-5mg の継続が可能である。一方、非経口速効性治療を用いずに内服治療による安定を重視する場合、経口ステロイドの減量困難あるいは再増量となりやすい⁶⁾。MM-5mg 達成率は免疫治療

開始から約5年間増加するが、以後、ほとんど増加しない⁶⁾ため、なるべく早期達成を目指す。

国際的にも、十分な症状改善と副作用のない薬剤投与量の両立が治療目標に盛り込まれるようになっている^{21, 23)}。MG治療の国際コンセンサスガイダンスでは、「副作用がまったくないかあるいは対処の必要がない軽いレベルでの治療」で「MM or better の改善カテゴリーを達成する」ことを治療目標としている²¹⁾。また、米国からの最近の報告では「副作用がまったくないかあるいは対処の必要がない軽いレベルでの治療」に具体的な用量が設定され、経口ステロイドについては5mg/日以下とされている²³⁾。

〔推奨を臨床に用いる際の注意点〕

本ガイドラインは、高用量経口ステロイドを完全に否定するものではない。漸増せずに高用量を投与する場合¹⁸⁾がある。しかし、その投与期間と有効性、ステロイド投与量抑制効果や副作用緩和効果についてはデータがなく不明である。高用量経口ステロイドの適応は慎重に考えるべきであり、投与した場合は速やかに減量する。漫然とした経口ステロイド投与による重度の容姿変化、精神障害、糖尿病などの重症化、血栓症、病的骨折（椎体多発骨折や大腿骨頭壊死など）は患者の人生を台無しにするものであり、厳に避けなければならない。

漸増・漸減投与法による高用量経口ステロイド療法は中等量（15～20mg/日）以上の経口ステロイド長期化につながりQOL悪化を生じる^{4-7, 11)}。一方、寛解率を従来より高める可能性はなく、MM-5mgの達成にも不利である^{6, 10)}。EFTにこの投与法を併用した場合、少量投与に比べMM-5mg達成が年単位で遅れる⁶⁾。したがって、本ガイドラインは漸増・漸減投与法による高用量経口ステロイド療法を推奨しない。現状での一般的治療を用いた戦略として、本ガイドラインはEFTを推奨する。EFTと非経口速効性治療についてはCQ 5-1-2, CQ 5-4～5-6を参照されたい。

難治性全身型MGに対し分子標的治療薬の開発が進んでいる²³⁻²⁵⁾。難治性MGとは、「複数の経口免疫治療薬による治療」あるいは「経口免疫治療薬と繰り返す非経口速効性治療を併用する治療」を一定期間行っても、「十分な改善が得られない」あるいは「副作用や治療に伴う負担のため十分な改善を得る治療の継続が困難である」場合である^{21, 24-26)}。

抗コリンエステラーゼ薬は、エビデンスは乏しいものの、そのMG症状の一過性改善効果は明らかであり、現在もfirst-lineの治療薬に含まれる。しかし、全身型MGの治療ではあくまで免疫療法が中心であり、抗コリンエステラーゼ薬は補助的使用にとどめる。投与量は必用最小限（通常ピリドスチグミンのみ用いる）とし、漫然と継続せず、症状が免疫療法によって十分改善したあとは中止する。ピリドスチグミンは速効性であるため、免疫療法の効果が得られるまでの過渡的治療として有用な場合がある。嚥下障害のため誤嚥の危険性がある患者の場合、食前（1時間前）のピリドスチグミンにより誤嚥と連続しやすいクリーゼを予防しつつ、免疫療法による改善を得る。

眼筋型に関してはCQ 6-1～6-3を参照されたい。

MGでは症状分布、重症度、病型によって治療が異なる。「成人期発症MGの治療ガイド（CQマップ）」を参照されたい。

文献

- 1) Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. Expert Rev Neurother 2009; 9: 351-358.
- 2) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37: 141-149.

- 3) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 4) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 5) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 6) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 7) Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011; **1**: e000313.
- 8) Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 35-40.
- 9) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al; for the Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standers. *Neurology* 2000; **55**: 16-23.
- 10) Imai T, Suzuki S, Tsuda E, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 692-696.
- 11) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; **7**: e013278.
- 12) Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, et al; MG composite and MG-QOL15 study group. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 219-226.
- 13) Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, et al; MG Composite and MG-OL15 Study Group. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 14-18.
- 14) Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 1015-1022.
- 15) Konno S, Suzuki S, Masuda M, et al. Association between Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015; **10**: e0126579.
- 16) Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, et al. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010; **8**: 129-138.
- 17) Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **42**: 5-13.
- 18) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 428-435.
- 19) Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989; **62**: 375-391.
- 20) Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 1998; **5**: 239-246.
- 21) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 22) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 513-517.
- 23) Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
- 24) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.
- 25) Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 14-24.
- 26) Xin H, Harris LA, Aban IB, et al. Examining the Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Healthcare Resource Utilization in the United States: Analysis of a Myasthenia Gravis Foundation of America Patient Registry Sample. *J Clin Neurol* 2019; **15**: 376-385.

早期速効性治療戦略とは何か

推奨

- 早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy : EFT) では、非経口速効性治療 (fast-acting treatment : FT) を積極的に行い、早期改善と経口ステロイド量抑制の両立を図る (推奨提示 1C)。
- 現状での非経口速効性治療とは血漿浄化療法、メチルプレドニゾロン静脈内投与療法 (ステロイドパルス療法)、免疫グロブリン静注療法、あるいはこれらを組み合わせた治療である。ステロイドパルス療法をうまく用いる (推奨提示 1C)。
- 経口ステロイドを重視する従来型治療に比し、EFT では治療到達目標 MM-5mg (CQ 5-1-1 参照) の早期達成率が高い (推奨提示 1B)。
- EFT における経口免疫治療では、治療初期から経口ステロイドは少量にとどめ、カルシニューリン阻害薬を併用することが望ましい (推奨提示 1C)。
- 長期的に頻回の FT を要し続ける患者は難治性 MG に相当する。

解説・エビデンス

全身型 MG では、非経口の速効性治療 (fast-acting treatment : FT) を初期治療や症状悪化時のみならず、薬剤減量 (特に経口ステロイド) やメンテナンス治療の目的においても積極的に用いることで早期改善、改善維持と経口ステロイド量抑制の両立を図る [早期速効性治療戦略 (early fast-acting treatment strategy : EFT)]¹⁻³⁾。EFT により少なくとも 6 ヶ月以上継続する MM-5mg [治療目標 (CQ 5-1-1 参照) ; 十分な生活クオリティー (QOL) が担保される^{4,5)}] の早期達成率が経口ステロイドを重視する従来型治療に比し改善する²⁾。長期の安定が得られなくとも、一定期間の MM-5mg を達成できれば、間欠的な非経口速効性治療により良好な QOL の継続が可能である。一方、FT を用いずに長期の安定を目指す、経口ステロイドの用量増につながり、MM-5mg 達成は困難となる。現状での FT とは血漿浄化療法 (CQ 5-6)、メチルプレドニゾロン静脈内投与 (ステロイドパルス) (CQ 5-4)、免疫グロブリン静注療法 (CQ 5-5)、あるいはこれらを組み合わせた治療である^{2,3)}。

EFT は、初期治療から経口プレドニゾロンは少量 (≤ 10 mg/日) としカルシニューリン阻害薬を併用、残る MG 症状は FT により改善させるやり方として報告された¹⁾。一方、2015 年の多施設調査では、EFT で治療されたとする全身型 MG 患者の約 30% で、漸増高用量経口ステロイド療法を行いながら FT が繰り返されていた²⁾。この調査データを用い、EFT における経口ステロイド療法として少量 (ピーク量 7.9 ± 4.0 mg/日 ; ≥ 20 mg/日投与期間 0.0 ± 0.0 年) と漸増高用量 (ピーク量 49.2 ± 8.9 ; ≥ 20 mg/日投与期間 1.5 ± 2.4 年) のどちらが MM-5mg 早期達成に有利であったかが比較された²⁾。その結果、FT 施行下では、漸増高用量経口ステロイド療法に MM-5mg 達成促進効果はなく²⁾、治療開始約 5 年までは少量投与より達成率は低いことが示された²⁾。長

期経口ステロイドの副作用や患者 QOL 阻害⁴⁻⁷⁾を考慮すると、EFT を行う場合には経口ステロイドは少量投与が望ましい²⁾。ただし、経口ステロイド少量で EFT が行われた患者群ではより多くのメチルプレドニゾロン静脈内投与が行われていた²⁾。初期増悪の問題をうまく処理する必要があるが、EFT ではステロイドパルス療法をうまく用いる必要がある (CQ 5-4 参照)。カルシニューリン阻害薬の早期からの使用も早期 MM-5mg 達成を促進する⁸⁾。

従来、FT はクリーゼに陥った患者やクリーゼが危惧される重症患者に対し、速やかな症状改善を目指す緊急治療として行われる場合が多かった。緊急を要する場合以外は、FT による速やかな改善よりも、経口ステロイド療法を軸とする慢性的経口免疫治療による改善と安定が優先された。病態の長期的抑制が MG の改善に必要であり、これによって MG が完全寛解に近づくという考え方が背景にあったと思われる。しかし、最近の調査・分析の結果、長年行われた高用量経口ステロイド療法に完全寛解を増加させる効果はなかったことが示され、この考え方自体が誤りであることがわかってきた^{4,5,9, ガイドライン委員による文献 4-6 関連データの解析}。

〔推奨を臨床に用いる際の注意点〕

EFT では、速やかな改善と改善状態の維持を積極的な FT となるべく少量の経口ステロイドで達成するため、少なくとも一定期間の MM-5mg 達成が促進される²⁾。ただし、達成された MM-5mg が少量の薬剤のみで長期間維持される場合は少なく、間欠的な FT を要する場合が多い。FT のうち特に血漿浄化療法は効果が短いため直後にステロイドパルス療法を組み合わせる^{2,10)}。全身型 MG に対するステロイドパルス療法は初期増悪を伴う。経験の少ない医師・患者の場合、あるいは初期増悪による危険がある場合 500mg/日、2 日間を基本量とし、初期増悪の程度に応じて投与量、投与頻度を増減する (CQ 5-4 参照)。FT による改善状態を持続させるためにはステロイドパルス療法をうまく用いる^{2,10)}。

ステロイドパルス療法を安全に行う自信がない、あるいは血漿浄化療法をルーチンに行えない場合は以下の方法での EFT を提案したい。免疫グロブリン静注療法は安心かつ有効である¹¹⁾。まず経口プレドニゾロン 10mg/日とカルシニューリン阻害薬を投与し、効果不十分であれば免疫グロブリン静注療法を行う。免疫グロブリン静注療法は必要に応じ (改善不十分あるいは再度悪化傾向がある場合など) 繰り返す。高頻度に免疫グロブリン静注療法を要する場合やコントロール不十分な場合は専門医師にコンサルトする。

文献

- 1) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 2) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 3) Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1413**: 35-40.
- 4) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 5) Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 493-500.
- 6) Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011; **1**: e000313.
- 7) Nagane Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; **7**: e013278.
- 8) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in gen-

- eralised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; **89**: 513-517.
- 9) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; **37**: 141-149.
 - 10) Munakata R, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. Eur Neurol 2002; **48**: 115-117.
 - 11) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD002277.

Clinical Question 5-2-1

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-2 胸腺摘除術

非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除はどのような患者で行われるか

推奨

- 胸腺摘除の有効性が期待でき、その施行が検討される非胸腺腫 MG は、50 歳未満の発症で、発病早期の AChR 抗体陽性過形成胸腺例である (推奨提示 2B)。
- 50 歳以上発症の非胸腺腫 MG に対しては、胸腺摘除が first-line 治療ではない。 (推奨提示 1C)。

解説・エビデンス

1913 年、Sauerbruch らが胸腺腫を伴う MG 患者の手術を行い、MG の治療に成功した症例を報告した¹⁾。以後、MG の治療として胸腺摘除が普及した。本邦でも、非胸腺腫例に対する胸腺摘除が積極的になされ、多くの論文が報告されてきた。2000 年 Gronseth & Barohn は、過去の論文に対してメタアナリシスを行い、「非胸腺腫例に対する胸腺摘除が有効であるというエビデンスは明確でない。」というクリニカルクエスチョン (CQ) を投げかけた²⁾。

2006 年、その CQ に対してオックスフォード大学の Newsom-Davis が、標準化された評価方法を用いたランダム比較試験、MGTX 研究を立ち上げた。MGTX 研究は、18 歳から 65 歳で発症し、発症 5 年未満の AChR 抗体陽性 MG 患者を対象として、以下の 3 つの CQ に回答することを目的とした³⁾。①筋力低下の大幅な改善をもたらすか、②プレドニゾロンの総投与量が少なくできるか、③治療に伴う有害事象や症状を軽減することにより、生活の質を向上させるか。その結果が、2016 年と 2019 年に MGTX 論文として報告された^{4,5)}。これらの 2 つの MGTX 論文により、50 歳未満発症の非胸腺腫 MG 患者に対して胸腺摘除が有効であるというエビデンスが得られた。65 歳ではなく 50 歳未満とした理由は、MGTX 論文の年齢別サブクラス解析の結果を参照したためである。もうひとつの結論は、胸腺摘除を行っても薬物治療が必要なくなる完全寛解にいたることは非常にまれで、プレドニゾロン併用が必要であったということである。つまり、胸腺摘除併用によって得られた QMG スコアとプレドニゾロン必要量の改善は、現在の様々な免疫治療の組み合わせで期待される効果のレベルに及んでいないということである。MGTX 研究の公表後も、国際的な MG 専門家の考え方は、「50 歳未満発症の AChR 抗体陽性患者ではオプシオンのひとつになるが、50 歳以上発症あるいは AChR 抗体陰性患者では胸腺摘除は考慮されない」が主流である。以上より、胸腺摘除は MG 治療の第一選択肢にはならないと考えられる。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

2016 年の日本胸部外科学会の統計では、1,986 例の胸腺摘除が施行され、そのうち 478 例 (24.1%) が MG 患者で、333 例 (16.8%) が胸腺腫であった。非胸腺腫 MG は 145 例でその数は

減少している。

胸腺摘除の適応を検討するうえで、胸腺異常を評価することは最も重要である。しかしながら、胸腺異常の関与は、発症年齢、発症からの期間、横紋筋に対する自己抗体、および胸腺組織型によって異なる。Akaishi らは、MG 患者を統計学的に5つのサブタイプ、①眼筋型 MG、②胸腺腫関連 MG (TAMG)、③胸腺過形成を伴う MG (THMG)、④胸腺異常のない AChR 抗体陽性 MG (SPMG)、⑤AChR 抗体陰性 MG (SNMG) に分類した^{6,7)}。胸腺異常のある全身型 MG 患者は、②胸腺腫関連 MG (TAMG) と③胸腺過形成を伴う MG (THMG) に属する。胸腺腫は画像検査で術前にある程度診断できるが、胸腺過形成を術前に診断するのは困難である。この分類から、胸腺摘除が有効な非胸腺腫 MG は、20～30 歳代の若年発症の過形成胸腺例 (THMG) が対象になる。

MG 全体の約半数を占める 50 歳以上発症の MG には、①眼筋型 MG と④胸腺異常のない AChR 抗体陽性 MG (SPMG) が多く含まれる。従来の経験とエビデンスにより、①眼筋型 MG に対する胸腺摘除の適応はほとんどない。さらに、④に対するステロイドと免疫抑制薬の併用治療の反応は良好であり、かつ MGTX 研究でそのエビデンスはないことより、胸腺摘除の選択は慎重に行うべきである。一方、ランダム比較試験ではないが、50 歳以降の発症例のなかにも胸腺摘除が有効であったとする結果がわが国から報告されている⁸⁾。その論文では、発症年齢が 50 歳以上の全身型 MG 患者の 39 人の連続患者における胸腺摘除後 2 年の予後を後方視的に検討した。39 人の患者のうち、5 人に胸腺過形成がみられた (12.8%)。胸腺摘除の 2 年後、胸腺過形成を有する患者は、関与する胸腺を有する患者と比較してより高い寛解率 (60 vs. 26%) を示し、プレドニゾロン投与量はより少なかった (0.8 vs. 4.0 mg/日)。以上より、胸腺摘除は、胸腺過形成患者に有益な効果をもたらす可能性があるとして結論した。今後、胸腺過形成を予測できる指標が確立されることを期待したい。

文献

- 1) Sauerbruch H, Schumacher CH, Roth P. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. Mitteil. Grenzgeb. Med Chir 1913; **25**: 746-765.
- 2) Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; **55**: 7-15.
- 3) Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GL, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. Ann N Y Acad Sci 2008; **1132**: 344-347.
- 4) Wolfe GL, Kaminski HJ, Aban IB, et al; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; **375**: 511-522.
- 5) Wolfe GL, Kaminski HJ, Aban IB, et al; MGTX Study Group. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. Lancet Neurol 2019; **18**: 259-268.
- 6) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. PLoS One 2014; **9**: e106757.
- 7) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype. BMC Neurol 2016; **16**: 225.
- 8) Uzawa A, Kawaguchi N, Kanai T, et al. Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis. J Neurol 2015; **262**: 1019-1023.

Clinical Question 5-2-2

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-2 胸腺摘除術

胸腺摘除の周術期における注意点は

推奨

- 非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術は安全に施行できる (推奨提示 1B)。
- 胸腺摘除術後クリーゼのリスクファクターは術前に球麻痺症状があり重症度が高いこと、術前にクリーゼの既往を有すること、肺活量が少ないことなどである。
- 胸腺摘除術の術前に、MG を十分コントロールする (推奨提示 1C)。

解説・エビデンス

1) 非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術の安全性

胸腺摘除術の術後合併症としてクリーゼ、肺炎、出血、術部感染、反回神経・横隔神経障害、気胸、静脈血栓症、胸水、無気肺、不整脈、乳び胸などが知られている。

日本胸部外科学会の集計によると、本邦で 2015 年に 164 例の非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術が行われており、うち 96 例 (59%) が胸腔鏡下に行われていた。術後 30 日以内の死亡例は 1 例 (0.6%) であった¹⁾。

非胸腺腫 MG に対する 6 つの研究のメタアナリシスでは、胸腔鏡手術は胸骨正中切開より出血量、在院期間で有意に優れており寛解率は同等であった²⁾。さらに胸腺腫 MG を含む 8 研究のメタアナリシスでも、胸腔鏡手術は胸骨正中切開より在院期間、集中治療管理期間、症状改善において有意に胸腔鏡手術が優れていた²⁾。23 研究をまとめた他のメタアナリシスによれば、胸腔鏡手術では胸骨正中切開手術より有意に出血量、肺感染症、在院日数が少なかったが、その一方、手術時間は胸骨正中切開手術より長かった。ただし、complete stable remission rates は同等であったので、胸腔鏡手術は胸骨正中手術と同等の効果があると結論づけている³⁾。

2) 胸腺摘除術後クリーゼのリスクファクター

MG に対する胸腺摘除術の合併症のうち、特に重要なものとして術後クリーゼがあげられる。胸腺摘除術後のクリーゼのリスクファクターを解析した報告は、2004～2018 年で検索した限り 13 編であった。対象別には、対象を胸腺腫非合併例に限った報告⁴⁾、胸腺腫合併例に限った報告^{5～8)}、両者が混合した報告 (胸腺腫合併例の割合が 24～70%)^{9～16)} に分けられる。胸腺摘除術後クリーゼの定義は文献により若干の差異が認められるものの、概ね「術後 24～48 時間以上の挿管人工呼吸管理、または術後 1～4 週間以内の再挿管人工呼吸管理を必要とする MG の増悪による呼吸不全で、心肺合併症や横隔神経麻痺など他の原因を除くもの」と定義される。胸腺摘除術後クリーゼの発症率は 5.6～29.5% であった。胸腺摘除術後クリーゼの発症のリスクファクターとしてこれらの報告で共通してみられるものとしては、球症状の存在または Osserman 分類 II A ないし II B 以上などで定義される MG の重症度が高いこと^{4, 6, 8～12, 16, 17)}、術前にクリーゼの既往を有すること^{5, 9, 12, 13)}、肺活量が少ないこと^{14, 16)} があげられる。この他にもそれぞれの報告で様々な

リスクファクターが報告されている。胸腺腫に関連した因子としては、非合併例と比して胸腺腫を合併していること¹⁰⁾、胸腺腫の WHO 分類組織型が B2 または B3⁶⁾、胸腺腫の病期が進行していること⁷⁾が報告されている。患者背景に関連した因子としては BMI>28¹²⁾、術前の不安¹⁵⁾、MG に関連した因子として術前の AChR 抗体価⁹⁾、眼輪筋の decremental response¹⁴⁾、病悩期間>2 年¹²⁾、病悩期間<3 ヶ月¹⁶⁾が報告されている。

手術関連因子としては術中出血量>1,000 mL⁹⁾、肺合併切除¹²⁾、術後肺感染症や重篤な合併症の発症^{5,10)}、胸腺腫の不完全切除⁸⁾が報告されている。これらのリスクファクターを組み合わせで胸腺摘除術後クリーゼの発症リスクをスコア化する試みがなされている^{12,16)}。このうち本邦からの最多の症例数による検討¹⁶⁾によると、多施設 393 例の MG に対し胸腺摘除術を行った症例を解析した結果、22 例 (5.6%) に胸腺摘除術後クリーゼを認めた。多変量解析の結果、術前の球症状の存在、術前の肺活量 (または努力肺活量)<80%、病悩期間<3 ヶ月がそのリスクファクターとして同定され、球症状の存在:1 点、術前の肺活量 (または努力肺活量)<80%:3 点、病悩期間<3 ヶ月:2 点として合計点が 3 点以上である場合に感度 88.2%、特異度 83.3%で胸腺摘除術後クリーゼを予測することが可能であった。ただし、病悩期間<3 ヶ月が胸腺摘除術後のクリーゼ発症のリスク因子となる背景として、術前の症状のコントロールが不十分であるということが推測される。

10 編の論文のメタアナリシスでは、術前に球症状があること、MGFA III 以上/Osserman III 以上、クリーゼの既往、肺活量が少ないこと、が胸腺摘除術後のクリーゼのリスクファクターとして確認された。特に、球麻痺症状が最も重要なリスクファクターであり、さらにクリーゼの既往があると胸腺摘除術後のクリーゼの頻度が増すと考えられる¹⁸⁾ (CQ 7-5 を参照)。

3) MG に対する胸腺摘除術の術前治療：術後合併症やクリーゼ回避のための対策

胸腺摘除術周術期におけるステロイド療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の有用性については、適切な臨床試験は施行されておらず、十分なエビデンスがないものの、有用性についての報告も散見される。

2004 年 Zielinski ら¹⁹⁾ は 1973~2002 年の 620 例の胸骨切開による胸腺摘除術を検討し、術前ステロイド使用群のほうが、MG の重症度が高かったにもかかわらず、非使用群より死亡率や術後の呼吸不全発生率に悪影響を及ぼさず、逆に創部合併症やすべての合併症の発生率が低かったことを報告した。わが国からも術前にステロイドで症状をコントロールすることにより、術後の呼吸不全やクリーゼが減少すると報告されているが^{20,21)}、対照群でも一部でステロイドやステロイドパルス療法が使用されており十分な評価が困難である。その後、2013 年 Yamada ら²²⁾ が 131 例の胸腺摘除術を検討し、術前高用量ステロイド使用群が非使用群に比べ、術後経過は良好でクリーゼは少ないことを報告し、さらに Tetsuka ら²³⁾ は 171 例の検討より、術後 10 年の長期予後もよいことを示した。また、術前低用量ステロイド投与群でも同様に術後の呼吸不全発生率が低かった報告もある²⁴⁾。胸腺腫に関しては、術前にステロイドパルス療法を施行することにより、浸潤性の胸腺腫の約半数例が縮小したという報告があり、特に type B1 胸腺腫において効果は著明だった²⁵⁾。

術前の血漿浄化療法の施行については有用もしくは不変の報告がある。2005 年 Nagayasu ら²⁶⁾ は、51 例の胸腺摘除例において、術前に血漿浄化療法施行群では非施行群に比較し、術後 1 年以内のクリーゼ発症率が有意に低く、術後 5~7 年においても‘改善’あるいは‘薬理的寛解’にいたる率も有意に高いと報告した。Sarkar ら²⁷⁾ は 19 例の胸腺腫瘍合併 MG のうち、10 例に術

前の血漿浄化療法を施行したところ、術後の呼吸器装着を有意に回避できたと報告した。一方、2013 年 Saeteng ら²⁸⁾ は 86 例の胸腺摘除術を検討し、術前血漿浄化療法施行群と非施行群を比較し、“propensity score (傾向スコア)”を考慮した結果、術後の抜管、術後合併症、28 日後の死亡率や入院期間に差はないと述べ、術前の血漿浄化療法は不必要と結論している。

術前の IVIg の有用性についての報告として、2008 年 Jensen ら²⁹⁾ は、105 例の胸腺摘除術施行患者から、術前に immunomodulation therapy を受けていた 43 例を抽出し、IVIg 単独投与群 9 例と、MG の重症度、性別、年齢をマッチさせた血漿浄化療法群 9 例を比較した。IVIg 群は、血漿浄化療法群と同様に、周術期の臨床症状の改善、術後合併症の軽減、入院期間の短縮および術後死亡率の低下に有用であると結論した。2017 年、Alipour-Faz ら³⁰⁾ は、胸腺摘除術前に、無作為に 12 例に IVIg (1 g/kg/日を 2 日間)、12 例に血漿浄化療法 (1 L の血漿交換を隔日に 5 回) を割り付けした。挿管期間、手術時間について比較し、IVIg のほうが優っていると結論づけた。

近年、胸腔鏡手術が標準術式になりつつある。胸腔鏡手術では胸骨正中切開手術に比べて、ステロイドによる創傷治癒の問題や縦隔炎のリスクは低下することが期待される。胸腺摘除術後のクリーゼのリスクファクターが存在する症例、特に球症状の存在する症例では、術前にステロイドも含めた何らかの免疫療法によって病勢をコントロールすることが推奨される。

長期の術前ステロイド内服による二次性の副腎不全を防止することを目的に、周術期には一般的にステロイドカバーが検討される。胸腺摘除術においても、メチルプレドニゾロン静脈内投与によるステロイドカバーを行うことが奨められる³¹⁾。

文献

- 1) Committee for Scientific Affairs TJAFTS, Masuda M, Endo S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **66**: 581-615.
- 2) Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; **12**: 40-46.
- 3) Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: a meta-analysis. *Asian J Endosc Surg* 2016; **9**: 285-294.
- 4) Lu W, Yu T, Longhini F, et al. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ventilation following thymectomy in myasthenia gravis. *Int J Clin Exp Med* 2015; **8**: 13990-13996.
- 5) Wu Y, Chen Y, Liu H, Zou S. Risk factors for developing postthymectomy myasthenic crisis in Thymoma Patients. *J Cancer Res Ther* 2015; **11** (Suppl 1): C115-117.
- 6) Xue L, Wang L, Dong J, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; **52**: 692-697.
- 7) Lin Q, Zhang Y, Yang L. Single-center retrospective analysis of 162 cases with thymoma complicating myasthenia gravis. *J BUON* 2017; **22**: 741-745.
- 8) Li Y, Wang HY, Chen P, et al. Clinical outcome and predictive factors of postoperative myasthenic crisis in 173 thymomatous myasthenia gravis patients. *Int J Neurosci* 2018; **128**: 103-109.
- 9) Watanabe A, Watanabe T, Obama T, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **127**: 868-876.
- 10) Chu XY, Xue ZQ, Wang RW, Tan QY. Predictors of postoperative myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Chin Med J* 2011; **124**: 1246-1250.
- 11) Liu CW, Luo M, Mei JD, et al. Perioperative and long-term outcome of thymectomy for myasthenia gravis: comparison of surgical approaches and prognostic analysis. *Chin Med J* 2013; **126**: 34-40.
- 12) Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **45**: e76-e88; discussion e88.
- 13) Ando T, Omasa M, Kondo T, et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; **48**: 705-709; discussion 709.
- 14) Lee HS, Lee HS, Lee HE, et al. Predictive factors for myasthenic crisis after videoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2015; **52**: 216-220.

- 15) Zou J, Su C, Lun X, et al. Preoperative Anxiety in Patients With Myasthenia Gravis and Risk for Myasthenic Crisis After Extended Transsternal Thymectomy: A CONSORT Study. *Medicine* 2016; **95**: e2828.
- 16) Kanai T, Uzawa A, Sato Y, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis. *Ann Neurol* 2017; **82**: 841-849.
- 17) 鯉沼俊貴, 布宮 伸, 和田政彦, ほか. 重症筋無力症に対する胸腺摘出術後筋無力性クリーゼの予測因子についての検討. *麻酔* 2012; **61**: 170-176.
- 18) Akaishi T, Motomura M, Shiraishi H, et al. Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2019; **407**: 116530.
- 19) Zielinski M, Kuzdzal J, Staniec B, et al. Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; **26**: 407-411.
- 20) Endo S, Yamaguchi T, Saito N, et al. Experience with programmed steroid treatment with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 1745-1750.
- 21) Kaneda H, Saito Y, Saito T, et al. Preoperative steroid therapy stabilizes postoperative respiratory conditions in myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 114-118.
- 22) Yamada Y, Yoshida S, Suzuki H, et al. Efficacy of perioperative high-dose prednisolone therapy during thymectomy in myasthenia gravis patients. *J Cardiothorac Surg* 2013; **8**: 226.
- 23) Tetsuka S, Fujimoto K, Ikeguchi K, et al. Preoperative high-dose steroid has a long-term beneficial effects for myasthenia gravis. *Neurol Res Int* 2013; **2013**: 709480.
- 24) Kataoka H, Kiriya T, Kawaguchi T, et al. Preoperative low-dose steroid can prevent respiratory insufficiency after thymectomy in generalized myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2014; **72**: 228-233.
- 25) Kobayashi Y, Fujii Y, Yano M, et al. Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: clinical experience and mechanism of action. *Cancer* 2006; **106**: 1901-1907.
- 26) Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, et al. Beneficial effect of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **53**: 2-7.
- 27) Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis: a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; **7**: 1007-10.
- 28) Saeteng S, Tantraworasin A, Siwachat S, et al. Preoperative plasmapheresis for elective thymectomy in myasthenia patient: Is it necessary? *ISRN Neurol* 2013; **2013**: 238783.
- 29) Jensen P, Bril V. A comparison of effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as a preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; **9**: 352-355.
- 30) Alipour-Faz A, Shojael M, Peyvandi H, et al. A comparison between plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg* 2017; **117**: 245-249.
- 31) 日本呼吸器外科学会ガイドライン検討委員会. 重症筋無力症外科治療ガイドライン, 日本呼吸器外科学会ホームページ

Clinical Question 5-3-1

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-3 経口免疫療法

経口ステロイドをどのように使用するか

推奨

- MG に対する経口ステロイドの有効性を検証するランダム化比較試験 (RCT) はないが、標準的な免疫治療薬として広く受け入れられている (推奨提示 1B)。
- 通常、経口ステロイド療法は早期から開始され、長期にわたって継続される。
- 経口ステロイド療法には有効例 (responder) と、効果不良例 (poor-responder) が存在する。
- 免疫治療開始早期からの低用量経口ステロイド療法は治療目標の達成を促進する (推奨提示 1B)。
- 漸増・漸減による高用量経口ステロイド療法は効果発現に時間を要し、長期連用による有害事象が問題となる (推奨提示 1B)。

背景・目的

副腎皮質ホルモンの合成薬であるプレドニゾロンの有効性は Warmolts ら¹⁾ が 1970 年に示したことに始まる。彼らは成人 MG 症例にプレドニゾロン 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、RCT はなく、ステロイド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。MG のスタンダード治療として広く受け入れられている²⁾。最近の大規模コホートによる疫学的研究でも、MG の治療には経口ステロイドを中心とした免疫抑制が長期間にわたって続けられている現状が明らかになっている³⁾。そのため、経口ステロイドの長期連用による多様な副作用によって患者 QOL を大きく損なうことがありうる。MG 治療のオプションが増えた現在、他の免疫治療を積極的に併用することにより、ステロイドの使用を最小限にとどめる低用量経口ステロイド療法の有効性が証明されてきている^{4,5)}。

解説・エビデンス

副腎皮質ホルモンのなかの糖質コルチコイド (glucocorticoid : GC) に期待される薬理作用は低用量での抗炎症作用と高用量での免疫抑制作用である。MG 治療においては免疫抑制作用が期待されるが、低用量で臨床的な効果を得ることもある。ステロイドは拡散により細胞膜を通過し、細胞質の glucocorticoid receptor (GR) と結合する。結合により熱ショック蛋白 90 (HSP90) を解離した GC-GR 複合体は核膜を通過して核内に移行する。核内に移行した GC-GR 複合体は、様々な遺伝子のプロモーターやエンハンサー上の GC 応答配列 (glucocorticoid responsive element : GRE) で DNA と結合し、標的遺伝子の転写を調節している。臨床的に有効な免疫抑制作用を得るために多くの GR を活性化する必要がある。ステロイド分子の必要量も増加するもの

と考えられる。神経筋接合部に対してアセチルコリン遊離促進作用を有し、即時的な効果もある⁶⁾。

2015年、本邦の多施設共同研究によって、経口ステロイドの効果有効例 (responder) と効果不良例 (poor-responder) の存在が示され、経口ステロイドの増量や投与期間の延長が必ずしも良好な治療成績に結びついていないことが明らかになった⁷⁾。後続の多施設共同研究では、本邦の治療目標である MM-5mg を達成するための最も重要な要因が「経口プレドニゾン少量投与」であり、治療開始1~2年に MM-5mg を達成するための正の独立因子であることが明らかとなった。この報告では「経口プレドニゾン少量投与」の目安が提案されており、経口プレドニゾンの上限は多くても 15~20mg/日くらいまでで、20mg/日まで投与したとしても3ヵ月以内とされている⁸⁾。さらにこの研究では、経口ステロイドの内服量にかかわらず、「治療開始6ヵ月以内の IVMP (ステロイドパルス療法)/PP (血漿浄化療法)/IVIg (免疫グロブリン静注療法) の併用 (CQ 5-1-2 を参照)」や「治療開始6ヵ月以内のカルシニューリン阻害薬併用 (CQ 5-3-2 を参照)」が2ないし3年後以降に MM-5mg を達成するための正の独立因子であるという多変量解析の結果が示されている。

経口ステロイドの投与を開始する際には、初期増悪に注意が必要である。最近の研究によると、多変量解析によって胸腺腫関連 MG、早期発症 MG、40mg/日以上の高用量プレドニゾンの3点が初期増悪の危険因子として検出されている⁹⁾。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

ステロイドホルモンの体内産生には日内リズムが存在し、早朝にそのピークがある。このため短時間作用型ステロイドを朝内服することにより副腎への影響を軽減できることが期待される。本邦で使用されている主なステロイドは、経口薬ではプレドニゾンであり、点滴によるパルス療法 (IVMP) ではメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウムなどを用いる。ステロイド導入の時期についてのエビデンスはない。

ステロイド導入時に一過性の筋無力症状増悪 (初期増悪) がみられることがあるが、少量から導入したり血漿浄化療法 (PP) や免疫グロブリン静注療法 (IVIg) と併用することによってそのリスクを減らすことができる。一般的なステロイドの副作用は使用期間や使用量によって出現率が異なると考えられる。副作用は、易感染性、消化性潰瘍、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、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、緑内障など多様である²⁾。うつにより患者 ADL が低下することも示されている¹⁰⁾。いずれの副作用も年齢を問わず出現しうるし、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ある。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。筋無力症状の改善によるメリットよりもステロイドの副作用によるデメリットが上回ることがないように留意する。消化性潰瘍に対する予防や耐糖能障害などのチェック、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。なお、比較的大量の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する。まれではあるが低カリウム血症をきた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。

文献

- 1) Warmolts JR, Engel WK, Whitaker JN. Alternate-day prednisone in a patient with myasthenia gravis. *Lancet* 1970; 2: 1198-1199.

- 2) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci* 2004; **224**: 43-47.
- 3) Pedersen EG, Hallas J, Pottgard A, et al. Oral Immunosuppressive Treatment of Myasthenia Gravis in Denmark: A Nationwide Drug Utilization Study, 1996-2013. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; **123**: 486-493.
- 4) Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Nemoto Y, et al. Low-dose tacrolimus treatment in thymectomised and steroid-dependent myasthenia gravis. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**: 1269-1273.
- 5) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 6) Bal Belo CA, Leite GB, Fontana MD, et al. New evidence for presynaptic action of prednisolone at neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002; **26**: 37-43.
- 7) Imai T, Suzuki S, Tsuda E, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 692-696.
- 8) Imai T, Utsugisawa K, Murai H, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 513-517.
- 9) Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N, et al. Predictive score for oral corticosteroid-induced initial worsening of seropositive generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019; **396**: 8-11.
- 10) Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011; **1** (2): e000313.

非ステロイド免疫抑制薬をどのように使用するか

推奨

- 本邦で使用する非ステロイド免疫抑制薬は、2 種類のカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）である。
- ステロイドと併用したカルシニューリン阻害薬は、MG 患者の筋力改善とステロイドの減量効果が期待できる（**推奨提示 1B**）。
- カルシニューリン阻害薬使用時には、適宜薬剤血中濃度を測定し、副作用に注意する（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

本邦で 사용할 ことができる非ステロイド性免疫抑制薬は 2 種類のカルシニューリン阻害薬、すなわちシクロスポリンとタクロリムスである。カルシニューリン阻害薬を MG 患者に使用する目的は、①臨床症状の改善、②ステロイド減量による副作用の軽減、にある。臨床研究においては、ステロイドとの併用で、MG 症状の改善を主要評価項目として、もしくはステロイド減量を主要評価項目として臨床試験が行われている。カルシニューリン阻害薬には共通の副作用とそれぞれに特徴的な副作用があり、血中濃度のモニタリングが必要になる。

解説・エビデンス

MG でのシクロスポリンまたはタクロリムスのランダム化比較試験 (RCT) は少ない。シクロスポリンをステロイドと併用することで、胸腺摘除後の MG 患者の筋力改善と AChR 抗体価の低下をみたという報告が 1993 年になされた¹⁾。本研究は、39 例の MG 患者をシクロスポリン投与群とプラセボ群に分け、6 ヶ月間の観察期間を設けたものである。主要評価項目は、治療前後の MG score の変化、AChR 抗体価、ステロイド減量効果、副次評価項目として抗コリンエステラーゼ薬の使用量、グループごとの治療成功例数があげられている。結果的にシクロスポリン群は筋力の改善と AChR 抗体価の低下があったが、ステロイド減量効果はみられなかった。その他のエビデンスレベルの研究報告も横断研究やケースシリーズでなされている²⁻⁴⁾。タクロリムスに関する RCT は 2 報あり、1 報は 2011 年に本邦から報告されている⁵⁾。経口プレドニゾン (10~20 mg/日) 投与中の患者にタクロリムスもしくはプラセボを二重盲検下に投与し、一定の基準でプレドニゾンを減量した観察期間 28 週の臨床研究である。主要評価項目は、試験終了前 12 週間の平均プレドニゾン投与量である。結果は主要評価項目の達成はできなかったものの、副次的評価項目 (試験終了前 4 週間の平均プレドニゾン投与量、治療薬投与前と比較して試験終了前 4 週間のプレドニゾン減量率が 75% を達成した患者の割合など) で有効性を示すことができた。もう 1 報は 2017 年に中国から報告された⁶⁾。高用量経口ステロイドに対する

治療抵抗性 MG 82 例に対し、タクロリムス (3mg) 群とプラセボ群に二重盲検下でランダムに割り付け、24 週間後の各スコアや重症度の変化を検討した試験である。その結果、主要評価項目である QMG および副次評価項目である MG-ADL スケールやステロイド使用量には両群に有意差を認めなかったが、post-hoc 解析で QMG スコア 4 点以上の改善を認めた患者数が、タクロリムス群に有意に多かった。これら RCT 2 報を含めた 25 報 633 例のメタ解析の報告⁷⁾では、タクロリムスによって経口ステロイドの減量、QMG や MG-ADL の改善、AChR 抗体価の低下が認められた。なお、シクロスポリンとタクロリムスを対比した RCT の報告はないが、ネットワークメタ解析の結果が 2018 年に報告された⁸⁾。2 種類のカルシニューリン阻害薬だけではなく、他の免疫抑制薬や分子標的治療薬を含めた解析ではあるが、QMG スコアの改善において、シクロスポリンがタクロリムスを上回った。しかし副作用の頻度においてもシクロスポリンがタクロリムスを上回り、タクロリムスが広く MG に使用しやすい薬剤であると結論づけている。

カルシニューリン阻害薬は発症早期から使用したほうが効果が高いと考えられている⁹⁾。本邦では 2012 年に 11 施設 (Japan MG Registry Group) での大規模調査がなされた¹⁰⁾。515 例の MG 患者を後方視に検討し、312 例がカルシニューリン阻害薬を使用、203 例が未使用であった。カルシニューリン阻害薬使用群の特徴として、MGFA 分類や QMG スコアで重症、MG composite スケールが高値であり、経口ステロイド使用量が多いといった、より重症例で使用される傾向があり、MG 全体の解析ではカルシニューリン阻害薬非併用群と比較して治療後のステロイド減量効果や各スコアでは明らかな有効性を示せなかったが、EOMG、LOMG および TAMG の 3 群に分けて比較した場合に、カルシニューリン阻害薬使用 LOMG では PSL 5mg-MM or better 達成率が高かった。したがって、LOMG ではより積極的にカルシニューリン阻害薬の使用を考慮する。

MG 患者の場合カルシニューリン阻害薬はステロイドと併用されていることが多く、本剤単独の副作用によるのか否かは不明である。また、カルシニューリン阻害薬の投与量は、臓器移植に比較して少ないため、副作用の発現は軽微であると考えられる。しかしながら、どのような副作用が起こりうるのかを把握し、その発見を心がけることは重要である。まずグレープフルーツ (ジュース) はカルシニューリン阻害薬の作用を増強するので注意が必要である。免疫抑制薬では発がん性に関する懸念が払拭できないが、両薬ともに明らかな因果関係はないとされている¹¹⁾。シクロスポリン、タクロリムスの共通の副作用としては感染症、耐糖能異常、高血圧、腎機能障害、頻度は多くないが下痢が知られている。肝炎ウイルスの再活性化が起こることもあるので、患者の疾患背景には十分な注意を要する。また、患者に生ワクチン (乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風疹ワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など) を接種するとこれらの感染症を発症するおそれがあるため投与禁忌である。薬剤別には、シクロスポリンに特徴的な副作用としては、歯肉肥厚、多毛があり²⁾、タクロリムスでは筋痙攣や脱毛が起こりやすい。しかし、これまでの MG を対象としたカルシニューリン阻害薬に関する報告では、投与を中止するほどの重篤な副作用は起こっていない^{1,5)}。その他の相互作用などに関しては、成書ならびにメーカーの添付文書を参考にされたい。また、わが国では両薬とも使用にあたっては、副作用の発現を予防するために血中濃度を測定することが勧められており、腎機能障害や血圧の定期的なモニタリングも重要である。

なお、添付文書に記載されている「効能または効果」に関して、シクロスポリンは「全身型 MG (胸腺摘除後の治療において、ステロイドの投与が効果不十分、または副作用により困難な場合)」であり、タクロリムスは「重症筋無力症」である。用法用量は、シクロスポリンは「全身型

重症筋無力症〕1日量5mg/kg分2, 効果がみられた場合は徐々に減量し, 維持量は3mg/kg, タクロリムスは〔重症筋無力症〕1回3mg, 1日1回夕食後である. タクロリムス3mg/日では血中濃度が副作用発現危険域の10 μ g/mLを超えることはほとんどないが, まれに超える患者もいるため特に投与初期にはチェックすることが必要である.

文献

- 1) Tinndall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; **681**: 539-551.
- 2) Lavaric D, Vujic A, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005; **111**: 247-252.
- 3) Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 1997; **244**: 542-547.
- 4) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Two-year treatment with cyclosporine microemulsion for responder myasthenia gravis patients. *Eur Neurol* 2010; **64**: 186-190.
- 5) Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 970-977.
- 6) Zhou L, Liu W, Li W, et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in the patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; **10**: 315-325.
- 7) Wang L, Xi J, Zhang S, et al. Effectiveness and safety of tacrolimus therapy for myasthenia gravis: a single arm meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2019; **63**: 160-167.
- 8) Wang L, Huan X, Xi JY, et al. Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* 2019; **25**: 647-658.
- 9) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 212-218.
- 10) Utsugisawa K, Nagane Y, Imai T, et al. Treatment of myasthenia gravis patients with calcineurin inhibitors in Japan: a retrospective analysis of outcomes. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015; **6**: 195-200.
- 11) Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2005; **64**: 1641-1643.

Clinical Question 5-4

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-4 メチルプレドニゾン静脈内投与

メチルプレドニゾン静脈内投与（ステロイドパルス）をどのように行うか

推奨

- 全身型 MG に対しメチルプレドニゾン静脈内投与（ステロイドパルス）は有効である（**推奨提示 1B**）が、一過性初期増悪（多くは投与翌日から 2～5 日間）を伴うため、投与には注意と工夫を要する（「推奨を臨床に用いる際の注意点」参照）（**推奨提示 1C**）。
- 間欠的に繰り返すメチルプレドニゾン静脈内投与は MG 症状を改善し、かつ経口ステロイド必要量を減じ、ステロイドの副作用は軽減される（**推奨提示 1B**）。
- 血漿浄化療法直後や免疫グロブリン静注療法（IVIg）後のメチルプレドニゾン静脈内投与では初期増悪は比較的軽い（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

メチルプレドニゾン静脈内投与（ステロイドパルス）は、効果発現が早く有効性が高い。また、長期的副作用は極めて軽い¹⁻³⁾。MG 治療においては、投与後の初期増悪が目立つ点が欠点であるが、初期増悪は翌日から 2～5 日間と短期間であることが多い^{2,3)}。投与日から翌日の不眠、のぼせ感がみられることがある。初期増悪をうまく克服、あるいはやり過ごすことができれば、メチルプレドニゾン静脈内投与は簡便で有効性の高い治療である。

解説・エビデンス

MG に対するステロイド療法全般において、ランダム化比較試験（RCT）により有効性が示されているのはメチルプレドニゾン静脈内投与のみである^{1,2)}。メチルプレドニゾン静脈内投与は有効性/有害性バランスの点で経口ステロイドに勝る可能性がある¹⁻³⁾。血漿浄化療法直後のメチルプレドニゾン静脈内投与では初期増悪は比較的軽い^{4,5)}。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

全身型 MG 治療において、メチルプレドニゾン静脈内投与を安全に施行するためには、初期増悪のレベルを予測する必要がある。したがって、豊富な治療経験が必要であり、経験の乏しい医師は必ず経験豊富な医師の指導のもとに行う。ステロイドパルス療法は通常、メチルプレドニゾン 1,000mg/日の静注 3 日間であるが、MG 治療においては初期増悪による危険性に応じ、様々なバリエーションがあってもよい。原則として入院のうえ、行う。メチルプレドニゾン 1,000mg/日の静注 3 回（クリーゼの危険がなければ連続で）を投与量/1～2 週の上限とする。治療経験が少ない医師の場合や初期増悪による危険性が予想される場合、メチルプレドニゾ

ン 500mg/日の静注を1~2回から始める。

(注1) 全身型 MG 例に対する最初の治療として、いきなりメチルプレドニゾロン静脈内投与を行ってはいけない。初期増悪によるクリーゼの危険性がある。通常 5~10mg/日のプレドニゾロン服用後、さらにはカルシニューリン阻害薬も併用してから行うのが望ましい。

(注2) MGFA Ⅲ以上の例、球症状のある例では、不用意に行うと初期増悪によるクリーゼの危険性がある。①投与量を通常の 1,000mg ではなく 500mg に減じて行う、②3日間連続ではなく単回投与でいったん 2~5日間経過観察する、③血漿浄化療法直後や免疫グロブリン静注療法 (IVIg) 投与 1~2週間後の併用とする、などの工夫が必要。

(注3) 球症状が強く嚥下障害のある例では、不用意に行うとクリーゼの危険性が高い。クリーゼへの対処を準備し、患者に十分な説明をしたうえで、プレドニゾロンを静注で 20mg/日まで増量したあと (すでに ≥ 20 mg/日内服している場合を除く)、血漿浄化療法直後に併用し、初回は 500mg 単回投与とし 2~5日間、経過観察する。クリーゼを回避できた場合、5~7日間隔で併用療法を繰り返す。球症状改善に伴い、メチルプレドニゾロン投与量、投与回数を増やしてもよい。

文献

- 1) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD002828.
- 2) Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. Acta Neurol Scand 1998; 97: 370-373.
- 3) Arsura E, Brunner NG, Namba T, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. Arch Neurol 1985; 42: 1149-1153.
- 4) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. Eur Neurol 2011; 65: 16-22.
- 5) Munakata R, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. Eur Neurol 2002; 48: 115-117.

Clinical Question 5-5

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-5 免疫グロブリン静注療法

免疫グロブリン静注療法をどのように行うか

推奨

- IVIg は中等症あるいは重症の MG に有効である。軽症あるいは眼筋型 MG に対する効果は明らかではない (推奨提示 1A)。
- IVIg は増悪した MG 症状を血漿浄化療法と同等レベルに改善する。長期効果に関するエビデンスはない (推奨提示 1A)。
- 0.4g/kg/日を 1 日投与量とし、5 日間の連続投与を標準とする。投与速度は添付文書を参照のうえ、遵守する (推奨提示 1B)。
- IVIg は血液粘度を上昇させるため、心・脳血管系の合併症など症例ごとの全身状態に配慮して、投与量や投与速度を調節する (推奨提示 1B)。
- IVIg は血漿浄化療法に比し高齢患者や循環動態の不安定な患者の症状改善に有用である (推奨提示 1C)。
- IVIg は外来でも安全に使用できることが多い (推奨提示 1C)。

背景・目的

免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) は広く免疫介在性神経筋疾患の治療に用いられており、MG の治療法としてポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン (献血ヴェノグロブリン®IH 静注®) が保険適用を取得している。MG に対する IVIg の作用機序は、神経筋接合部シナプス後膜における自己抗体との競合や補体カスケード抑制と推定されているが¹⁾、作用機序の詳細には不明な点も多い。自己抗体の作用を抑制するという目的では、自己抗体を除去する血漿浄化療法は理解しやすい治療法であり、しばしば IVIg とは有効性が比較されてきた^{2,3)}。IVIg が MG の急性増悪期に対して有効であることはランダム化比較試験 (RCT) でプラセボ対照に盲検化して証明されており⁴⁾、血漿浄化療法と同等の効果を有することも RCT で示されている^{1,2)}。IVIg と血漿浄化療法は主として筋無力症状の急性増悪期に用いられるが、IVIg は患者の全身状態が不良な場合には血漿浄化よりも施行しやすいというメリットがある。IVIg には施行者に特別な技能や経験集積の必要が少なく、外来においても安全に施行されうる。

解説・エビデンス

免疫グロブリン製剤は多数の健常人供血の血漿から精製された免疫グロブリン (immunoglobulin : IgG) を主とする製剤であり、MG では静脈注射製剤を治療に用いるが、静脈注射製剤として用いるための処理と病原体処理が製剤により異なる。このため、製剤により保険適用が異なっている。IVIg の作用機序は、自己抗体との競合作用や補体カスケード反応の抑制⁵⁾、Fc 受容体

を介した作用⁶⁾、抗イディオタイプ抗体による抗体活性の中和、サイトカインの産生・放出の調節、T細胞機能の変化、などが想定されているが明らかになっていない。外部から多量のIgGが体内に入ることにより、患者体内で産生されるIgG（病因性を有する自己抗体を含めて）の機能は低下するが、免疫機能は外来性のIgGによって担保される。

Gajdosらは2008年以前の6つのRCTのメタアナリシスの結果を報告している⁵⁾。そのなかで、IVIgはMGの急性増悪時に有効であり、その効果は血漿浄化療法やステロイドパルス療法に匹敵すると結論している。ただし、長期効果に関するエビデンスが不足していると考えている。

プラセボ対照RCTは3編が報告されている。Zinmanらは、急性増悪期のMG患者51例をIVIg投与群24例とプラセボ群27例に分け、治療前、14日後、28日後にQMG、MG compositeで評価した⁶⁾。IVIg群では、投与後14日時点でQMGの有意な改善がみられ、その効果は28日後まで持続したことから、IVIgが増悪時の治療に有効であると結論している。ただし、眼筋型MGや軽症全身型MG（QMG 10.5以下）では明らかな改善が検出できなかったため、IVIgは中等症以上の全身型MGに有効とした。

IVIgは血漿浄化療法と同等の効果を有するという結果が2つのRCTで報告されている^{7,8)}。Barthらは84例の中等症から重症のMG症例をIVIg投与群（40例）と血漿浄化療法群（41例）に割り付け、治療終了から14日後にQMGで治療効果を評価し、60日後まで観察を行った⁷⁾。両群とも14日後のQMGを改善し、同等の効果があつた。有効率はIVIgで69%、血漿浄化療法で65%であり、その効果の持続期間も同等であった。Gajdosらは増悪期のMG 87例を血漿浄化療法群（41例）、IVIg 3日間群（23例）、IVIg 5日間群（23例）の3群に分け、治療終了15日後にmyasthenic muscular scoreで評価した。3群間の治療効果に有意差はなく、0.4g/kg/日を3日間投与しても5日間投与しても、その有効性に差はないと結論している⁸⁾。しかし、長期的な効果については論じていない。2010～2011年には、メタアナリシスの結果が報告されているが、増悪時のMG症状改善についてIVIgと血漿浄化療法の効果は同等であり^{9,10)}、さらに、IVIgは血漿浄化療法よりも忍容性が高く安価であると結論している。MandawatらはUS databaseから抽出された1,606例の入院患者の大規模コホート研究の結果から、高齢患者や呼吸・循環に重篤な合併症を有する患者の増悪時治療にIVIgを推奨している¹¹⁾。

胸腺摘除術期におけるIVIgの有用性に関するRCTはない。Jensenらは105例の胸腺摘除術施行患者から術前にimmunomodulation therapyを受けていた43例を抽出し、IVIg単独投与群9例と、MGの重症度、性別、年齢をマッチさせた血漿浄化療法群9例を比較した¹²⁾。IVIgは血漿浄化療法と同様に、術期の臨床症状の改善、術後合併症の軽減、入院期間の短縮および術後死亡率の低下に有用であると結論している。それ以前に、胸腺摘除術前にIVIg 0.4g/kg/日を5日間投与することによって術後の合併症を軽減できるとするケースシリーズの報告が2編ある^{13,14)}。

16の前向き研究で解析された632症例においてIVIgによる有害事象として、頭痛（16.1%）、発熱（6.6%）、軽症高血圧（4.6%）、悪寒（3.3%）、悪心（3.2%）などがみられているが³⁾、症例報告やケースシリーズなどの記述研究では、血漿浄化療法に比べてIVIgのほうが有害事象は少ないと報告されている¹⁵⁾。IVIgによる有害事象の発現と投与方法には関連があると考えられ、2g/kgを2日間で投与したRCTでは、平均6.9日で75%の症例に頭痛が発症している⁶⁾。IVIgは血液粘度を上昇させることによって全身の循環動態に影響を与えるため、脳血管障害、心不全、腎不全など個々の症例のリスクを考慮しながら、投与量や投与速度を調節していく必要がある³⁾。投与速度は有害事象発症と密接な関連があり、特に初回投与速度には注意を要する。な

お血液製剤である以上、感染の可能性を完全に排除することは困難ではあるが、現在用いられている免疫グロブリン製剤は、献血者への問診、感染症関連検査施行、製造過程でのウイルスの不活化・除去が実施されているため感染のリスクは極めて小さくなっている。MG を含めた免疫性神経疾患に対して外来で IVIg を施行した報告では、頭痛をはじめとした副作用が 16.9% にみられたがほとんどが軽微なものであり安全に施行できたと記述されている¹⁶⁾。

文献

- 1) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; **291**: 2367-2375.
- 2) Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; **21** (Suppl 1): S57-S107.
- 3) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2012; **78**: 1009-1015.
- 4) 村井弘之, 山下夏美. 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性疾患に関する調査研究班臨床疫学調査から. *脳* 2008; **11**: 227-231.
- 5) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002277.
- 6) Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; **68**: 837-841.
- 7) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; **76**: 2017-2023.
- 8) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; **41**: 789-796.
- 9) Gilhus NE. Neuromuscular disease: acute treatment for myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol* 2011; **7**: 132-134.
- 10) Miller RG, Barohn RJ, Dubinsky R. Expanding the evidence base for therapeutics in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; **68**: 776-777.
- 11) Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; **68**: 797-805.
- 12) Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; **9**: 352-355.
- 13) Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003; **23**: 191-198.
- 14) Huang CS, Hsu HS, Kao KP, et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2003; **108**: 136-138.
- 15) Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; **24**: 41-48.
- 16) Waheed W, Ayer GA, Jadoo CL, et al. Safety of intravenous immune globulin in an outpatient setting for patients with neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 528-537.

Clinical Question 5-6

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針／5-6 血漿浄化療法

血漿浄化療法をどのように行うか

推奨

- MG に対して血漿浄化療法は有効である (推奨提示 1B)。
- 血漿浄化療法は長期的な有効性は証明されておらず、ステロイドパルスなどの免疫後療法と組み合わせて行う (推奨提示 1B)。
- MG では単純血漿交換法 (plasma exchange : PE), 二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP), 免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP) が行われ、それぞれ同等の効果がある (推奨提示 1C)。
- MuSK 抗体陽性 MG では PE が推奨される (推奨提示 1C)。

解説・エビデンス^{1, 2)}

MG における血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) は、循環血漿中の AChR 抗体, MuSK 抗体などの病因物質を除去することにより、速やかに臨床症状を改善する目的で行われる。

「MG 症状増悪、特に急性増悪 (クリーゼ)、胸腺摘除術前、および胸腺摘除術やステロイド、免疫抑制薬などの治療に対して十分奏効しない場合」が適用となる。わが国での保険適用は「発症後 5 年以内で重篤な症状悪化傾向のある場合、または胸腺摘除術やステロイドに対して十分奏効しない場合に限り、一連につき月 7 回を限度として 3 月間に限って算定する」とされているが、適用および施行回数に関する明確な根拠はない。

現在行われている血漿浄化療法には以下のものがある³⁾。

①単純血漿交換法 (血漿交換) (plasma exchange : PE)

本法は血球成分と血漿を分離し、分離した血漿成分を破棄するが、多くの場合は凝固因子の補充が不要なため 5% アルブミンの使用が推奨される。また、選択的血漿分離器を用いた血漿交換は凝固因子を保持しながら抗体除去が可能であるため、PE での治療について使用され始めている。少数例での検討ではあるが MG に対して、その有用性について報告されている⁴⁾。

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

一次膜で分離した血漿を二次膜で分子量の大きさで処理する方法であるが、アルブミンの喪失が多く、その補充が欠かせないため、IAPP に移行していった。

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

本法は分離した血漿を吸着カラムで濾過し、免疫グロブリンを選択的に減じた血漿を体内に戻す方法で上述の 2 つの方法に比べて血漿成分の補充が少なく済み、血漿浄化療法のなかでは主流となった。MG ではトリプトファンをリガンドとした吸着カラムが保険適用となっている。

PP の効果は施行後 24 時間から数日以内にあらわれるが、2~4 週以上の長期にわたっては持続しない⁵⁾。PP は他の治療と組み合わせて用いられ、単独治療での有効性のデータはエビデンスの高いものはない。

PP の治療法別の効果は、PE、DFPP、IAPP と同等の効果があり^{6,7)}、いずれかを選択する。しかし、PP の施行回数、血漿処理量などに関する具体的な検討は十分に行われていない。Yeh らは MG に DFPP を連日施行例と隔日施行例との比較では連日施行例で 80%、隔日施行例で 60% に臨床的な効果を認め、連日施行が有意に優れていると報告したが⁸⁾、Tripathi らは隔日施行例と連日施行例との間では有効性、安全性の面での差はなかった⁹⁾ としている。

PP の治療効果は免疫グロブリン静注療法 (IVIg) に匹敵する^{10,11)} とされている。QMG スコアが 10.5 点以上の中等度から重症の MG に対し、PE と IVIg 療法の 2 週後の有効性は、有効率が 65%、69% とほぼ同等と報告されているが¹²⁾、2 つの治療法の 4 週後の有効性は同等だが、1 週後、2 週後では PE の有効性が高いとの報告がある¹³⁾。また、MG クリーゼに対して行う血漿浄化療法は時期が早いほうが効果的である¹⁴⁾。

胸腺摘除術に先立って行った PP の有用性について言及されている。19 例の胸腺腫瘍合併 MG のうち 10 例に PP を行ったところ、術後の呼吸器装着を有意に回避できた¹⁵⁾ との報告や、胸腺摘除術術前に血漿浄化療法を行うと、術後 1 年間にクリーゼに陥る率が対照群 28% に対して 5.3% と有意に低く、術後 5~7 年後でも「改善」あるいは「薬理学的寛解」にいたる率も有意に高く、術前に行う血漿浄化療法の有用性が報告されている¹⁶⁾。しかし、胸腺摘除術 86 例を術前血漿浄化療法施行群と非施行群の 2 群に分けた後方視的研究では、術後の抜管、術後合併症、28 日後の死亡率や入院期間に差はなく¹⁷⁾、術前治療に PE、IVIg 各 12 例ずつランダムに割り付けた検討では術後、挿管期間、手術時間について、IVIg のほうが PE より優っていた¹⁸⁾ (CQ 5-2-2 参照)。

その他、全身型 MG の治療早期により積極的に病勢を抑える「早期速効性治療戦略」(FFT) ではステロイドパルス療法、免疫抑制薬と組み合わせて用いられている (CQ 5-1-2 参照)。

MuSK 抗体は AChR 抗体と IgG のサブクラスが異なり、IgG4 が主体である。トリプトファン吸着カラムは IgG1 または IgG3 と相対的に強く吸着することから、MuSK 抗体陽性 MG、SNMG では、PE を考慮する (CQ 7-2 参照)。

血漿浄化療法の副作用・合併症としてカテーテル関連に起因するものとして出血、血栓、感染、気胸、空気塞栓などがあり、その予防のためカテーテルの長期留置は避ける。体外循環や置換液に対する反応に起因する合併症として、血栓、出血、血圧低下、頻脈・徐脈、呼吸困難、低アルブミン血症、低カルシウム血症、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、悪心・嘔吐、感染などがあげられる³⁾。合併症の頻度は治療法により異なるが、PE では 16~20% との報告がある¹⁹⁾。合併症のなかで頻度が高いものとして、血圧低下、蕁麻疹・アレルギー、発熱、悪寒、低カルシウム血症があげられる³⁾。IAPP では、血漿処理量が 1,500 mL を超えるとカラムにいったん吸着された C5a、ブラジキニンが血漿中に遊離し、ショック症状を惹起するので注意が必要である。ACE 阻害薬を服用中の患者にトリプトファン吸着カラムによるアフエレシスを施行するとブラジキニンの体内貯留に伴うショック症状を呈することがあるので、ACE 阻害薬の服用中の患者は禁忌である。

文献

- 1) 日本神経学会「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会(編). 重症筋無力症診療ガイドライン 2014, 南江堂, 東京, 2014.
- 2) Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; **34**: 171-354.
- 3) 日本アフェレシス学会(編). アフェレシスマニュアル, 第3版, 秀潤社, 東京, 2010.
- 4) Ohkubo A, Okado T, Sakurasawa T, et al. Removal characteristics of immunoadsorption with the tryptophan-immobilized column using conventional and selective plasma separators in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 2019; **23**: 271-278.
- 5) Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; **22**: 106-175.
- 6) Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 1995; **45**: 338-344.
- 7) Yeh JH, Chiu HC. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2000; **247**: 510-513.
- 8) Yeh JH, Chiu HC. Double filtration plasmapheresis in myasthenia gravis: analysis of clinical efficacy and prognostic parameters. *Acta Neurol Scand* 1999; **100**: 305-309.
- 9) Trikha I, Singh S, Goyal V, et al. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomised trial. *J Neurol* 2007; **254**: 989-995.
- 10) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275.
- 11) Qureshi AI, Suri MF. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher* 2000; **4**: 280-286.
- 12) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; **76**: 2017-2023.
- 13) Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, et al. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001; **25**: 967-973.
- 14) Mandawat A, Mandawat A, Kaminski HJ, et al. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not favorable. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 578-584.
- 15) Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis: a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; **7**: 1007-1010.
- 16) Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **53**: 2-7.
- 17) Saeteng S, Tantraworasin A, Siwachat S, et al. Preoperative plasmapheresis for elective thymectomy in myasthenia patient: Is it necessary? *ISRN Neurol* 2013; **2013**: 238783.
- 18) Alipour-Faz A, Shojael M, Peyvandi H, et al. A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg* 2017; **117**: 245-249.
- 19) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; **41**: 789-796.

Clinical Question 5-7-1

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針 / 5-7 分子標的治療薬

補体標的薬（エクリズマブなど）をどのように用いるか

推奨

- AChR 抗体陽性全身型 MG にエクリズマブは有効である。ただし、免疫グロブリン静注療法または血漿浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り使用を考慮する（推奨提示 1B）。
- エクリズマブ投与中は、髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が特に低下する可能性があるため、原則、エクリズマブ投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要がある（推奨提示 1B）。

背景・目的

エクリズマブは補体 C5 を標的としたヒト化モノクローナル抗体であり、C5 を阻害することで補体活性経路の最終産物である膜侵襲複合体 C5b-9 (membrane attack complex : MAC) の形成を阻害し、組織障害を抑制することが主な作用機序である。臨床的には補体介在性の血液疾患である発作性夜間血色素尿症に対して最初に実用化され¹⁾、その後、非典型溶血性尿毒症症候群に対しても同薬の適用が追加された²⁾。1970 年代後半に、エクリズマブを MG の臨床に応用するにあたり重要な研究結果が報告されている。MG 患者血清中における特異的な AChR 抗体の証明³⁾、MG 患者血清から得られた IgG による動物への疾患移送の成立⁴⁾ などによってヒトにおける AChR 抗体の病原性が確立された。その後、Lennon らは、シビレエイの発電器官由来 AChR をラットに免疫することで惹起される実験的重症筋無力症 (experimental autoimmune myasthenia gravis : EAMG) の動物モデルを用いた基礎研究で、抗補体作用を有するコブラ毒素によって処理したラットでは EAMG の発症が抑制されたなどの結果から、AChR 抗体が生体内で病原性を発揮するためには補体が重要な役割を果たしていることを報告した⁵⁾。その後、AChR 抗体は、補体の活性化作用を有する IgG1、3 サブクラスに属し、補体依存性に筋膜後シナプスの膜破壊をきたすことが証明され、現在はこの機序が AChR 抗体陽性 MG の病態に最も影響していると考えられている。

MG における抗 C5 モノクローナル抗体の有効性を EAMG モデル動物を用いて検討した研究が報告されている⁶⁾。EAMG 誘発処置を行う際に抗 C5 モノクローナル抗体を前投与した群では EAMG の発症が抑制され、前投与しなかった群は発症した。また、EAMG を誘発し筋力低下が観察された別の被験ラットを用いた検討で、24 時間後に抗 C5 モノクローナル抗体を投与しその後の筋力スコアを追跡したところ、筋力低下の進行が抑えられ、投与しなかった群では重症化したことが確認されている。さらに神経筋接合部で C9 の沈着が著明に減少したこと、神経筋接合部の構造破壊の防止、筋肉組織における炎症性細胞の浸潤低下がもたらされたことも確認されている。この研究により抗 C5 モノクローナル抗体による C5 阻害が、MG 患者に対する治療手段になりうることを示唆され、その後行われた臨床試験によりヒトにおける有効性が確認

されている。

解説・エビデンス

1) MG に対する有効性

エクリズマブの有効性を示した前向き試験が2つ報告されている。米国でヒト MG 患者に対するエクリズマブの第Ⅱ相、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験が行われ、有効性が確認された⁷⁾。本試験での良好な結果を受け、第Ⅲ相、多施設国際共同 RCT (REGAIN 試験) が企画され、本邦も参加し実施された⁸⁾。

対象は18歳以上の AChR 抗体陽性全身型 MG 125 例 (エクリズマブ群/プラセボ投与群 = 62 例/63 例) で、主な組み入れ基準は、1 年以上にわたり十分な症状のコントロールが得られず、2 種類以上の免疫抑制薬、または1種類以上の免疫抑制薬と年に4回以上の血漿交換療法または免疫グロブリン静注療法が無効、かつ MG-ADL 総スコアが6ポイント以上、MGFA 臨床分類がクラスⅡ～Ⅳの難治例と定められた。導入期は週1回のエクリズマブ 900 mg あるいはプラセボを4週目まで、5週目以降は維持期としてエクリズマブ 1,200 mg あるいはプラセボを26週目まで隔週で経静脈投与し、各 MG 評価尺度の変化量を観察するデザインである。

主要評価項目は26週における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量、副次評価項目は26週における QMG 総スコア、MG composite 総スコア、MG-QOL15 総スコアのベースラインからの変化量、レスキュー治療なしで、26週における MG-ADL 総スコアおよび QMG 総スコアがベースラインからそれぞれ3ポイント以上、5ポイント以上低下した患者の割合などに設定された。

この試験の主要評価項目では、レスキュー治療を必要とした患者を転帰不良患者とみなす設定としていたため、解析方法として Worst-Rank ANCOVA が選択された。この解析方法は、最善の治療結果から最悪の治療結果までを規定する基準を設定し、この基準に従って患者に順位をつけるものである。また、試験を中止した患者には中止理由を問わず全例に最悪順位をつけた。

その結果、主要評価項目はエクリズマブ群 -4.7 ポイント、プラセボ投与群 -2.8 ポイントとプラセボ群と比較してエクリズマブ群で症状が改善する傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった ($p=0.0698$)。一方、副次評価項目はすべての項目でプラセボ群に比してエクリズマブ群において統計学的に有意な低下が認められた。

この Worst-Rank 解析で用いた基準では、試験を中止した患者は7例で、すべてに中止理由を問わず最悪順位をつけていたため、中止した患者をより適切に取り扱うため、事後解析として新たな Worst-Rank 解析を実施した。その結果、主要評価項目はエクリズマブ群 -4.2 ポイント、プラセボ投与群 -2.3 ポイントと両群間に統計学的有意差を認めた ($p=0.0058$)。

以上の結果よりエクリズマブは難治性 AChR 抗体陽性全身型 MG に有効であることが示され、欧米について日本でも2017年12月に承認され、臨床現場で使用されている。

2) エクリズマブの適用について

わが国では AChR 抗体陽性で免疫グロブリン静注療法または血漿浄化療法による症状の管理が困難な難治性全身型 MG において保険適用が取得されている。高額薬剤であるので症例ごとに適用を十分検討して使用することが推奨される。

3) エクリズマブの副作用について

副作用として主なものは頭痛、下痢、上気道感染、悪心、鼻咽頭炎などであり、重大なものは髄膜炎菌感染症、infusion reaction が報告されている⁸⁾。REGAIN 試験では髄膜炎菌感染症は 1 例も認めず、その他、肝不全、慢性肝不全、肺塞栓それぞれ 1 例ずつ死亡例が確認されたが、エクリズマブとの因果関係はなかったと結論づけられている。MAC は、髄膜炎菌などの莢膜形成菌に対する免疫機能に関与している。エクリズマブは、前述のとおり、補体経路の最終産物の MAC の形成を抑制することから、エクリズマブ投与中は、髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が特に低下する可能性がある。そのため、緊急な治療を要する場合などを除いて、原則、エクリズマブ投与開始の 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要がある。

文献

- 1) Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; **350**: 552-559.
- 2) Legendre C, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2169-2181.
- 3) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976; **26**: 1054-1059.
- 4) Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977; **296**: 125-131.
- 5) Lennon VA, Seybold ME, Lindstrom JM, et al. Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1978; **147**: 973-983.
- 6) Zhou Y, Gong B, Lin F. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. *J Immunol* 2007; **179**: 8562-8567.
- 7) Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013; **48**: 76-84.
- 8) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.

CD20 標的薬（リツキシマブなど）をどのように用いるか

推奨

- MG に対するリツキシマブは全身型難治例（CQ 5-1-1 参照）に限り使用が考慮されるが、わが国では今のところ保険適用外である（推奨提示 2C）。

背景・目的

リツキシマブ（rituximab）はマウス・ヒトキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体で CD20 陽性リンパ球を特異的に傷害する製剤である。CD20 陽性の B 細胞性非 Hodgkin リンパ腫の治療のため開発された¹⁾。近年になり免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎などの疾患にも保険適用となっている。現在までのところ、MG に対してわが国の保険適用はない。非 Hodgkin リンパ腫を合併した MG にリツキシマブを投与し、両疾患ともに改善した報告がされて以来²⁾、既存の治療に対して難治性や再発性を示す MG に対する投与例が蓄積され、多くのケースシリーズ後ろ向き研究^{3~10)} やオープンラベル試験^{11~13)} でその有効性が確認されてきた。リツキシマブ以外の CD20 標的薬（オフアツムマブ、オビヌツズマブなど）も MG に対して有効である可能性があるが¹⁴⁾、今後の症例の蓄積が待たれる。

解説・エビデンス

リツキシマブは MG に対して他の免疫治療と併用して投与されるため単剤での有効性は不明である。リツキシマブの有効性を他の治療法と比較した試験はない。AChR 抗体陽性例での有効性は数多く報告されている^{2~4, 7, 8, 11~13)}。しかし、第Ⅱ相プラセボ対照試験ではリツキシマブを6ヵ月間隔で1回/週×4週間投与を行い、開始52週後の一次エンドポイント（ベースラインからの経口副腎ステロイドの75%減量、MG composite の2点以上の改善）は達成されなかった¹⁵⁾。一方で、MuSK 抗体陽性例でのプラセボ対照前向き試験では有効性が報告された¹⁶⁾。近年のケースシリーズ後ろ向き研究（最大28症例⁸⁾）と前向きオープン試験の結果も踏まえ、現在までの知見をまとめる。

1) MG に対する有効性

リツキシマブの標的となる CD20 は B 細胞の成熟段階でみると、骨髄幹細胞と長寿命性形質細胞には発現を認めないが、プレ B 細胞から成熟活性化 B 細胞までほぼすべての B 細胞に発現している。リツキシマブ投与後の効果発現については、投与後数ヵ月から改善し始め、さらに月単位で改善していくという経過が多く^{4, 7, 11, 13)}、その結果として従来の治療（経口副腎ステロイドの投与量、血漿浄化療法や免疫グロブリン静注療法の必要頻度）の軽減がもたらされる^{3~8, 10~13, 16~18)}。

一方で数週間以内に改善する早期効果もある¹¹⁾。この早期効果発現に要する時間は長寿命性形質細胞の生存期間よりも短く、CD20 陽性の短寿命性形質細胞への作用効果と考えられている¹⁾。

リツキシマブは AChR 抗体陽性例に対するよりも、主に IgG4 アイソタイプである MuSK 抗体が陽性の例に有効性が高いことが確認されている^{3, 12, 19)}。IgG4 産生形質細胞は主に短寿命性であり、これが阻害されるためと考えられている^{12, 20)}。MuSK 抗体陽性例に対するプラセボ対照前向き盲検試験では、約 3 年半の観察期間において、筋無力症状と併用治療の両者を包含した臨床評価指標を一次エンドポイントとし、リツキシマブ投与群でその達成率が高いことが示された¹⁶⁾。AChR 抗体、MuSK 抗体の両者が陰性の double seronegative 例に対する投与でも症状の改善がみられている^{8, 11, 13)}。2000～2015 年の報告例のシステマティックレビューでは、リツキシマブ治療の高い有効性を予測する因子として MuSK 抗体陽性、重症度が低いこと、治療開始時の年齢が若いことなどがあげられている¹⁹⁾。また、リツキシマブ投与による効果発現には投与後のインターロイキン 10 産生性 B 細胞の増加⁵⁾ や制御性 T 細胞の増加¹⁷⁾ が関連するとも報告されている。

2) リツキシマブの適応について

AChR 抗体陽性の難治例では、補体 C5 阻害薬エクリズマブの投与がすでに承認され、制度上、エクリズマブがリツキシマブよりも優先的に用いられるものと考えられる。エクリズマブ無効の AChR 抗体陽性難治例や、double seronegative 例で血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス療法あるいはこれらの併用療法を繰り返しても難治性の場合、リツキシマブの投与が検討されるものと考えられる。MuSK 抗体陽性例ではリツキシマブの有効性から治療選択肢のひとつとして考慮される (CQ 7-2 参照)。

3) リツキシマブの投与法

MG に対するリツキシマブの確立した投与法はない。悪性リンパ腫に対する治療として行われる投与法に準じたものが多い。具体的にはリツキシマブ 375 mg/m² を 1 週間間隔で 4～6 回点滴静注し、これを 1 クールとして数ヵ月から半年ごとに 1～5 クール行う^{3-8, 10-12)}。次いで多いのは 750～1,000 mg/m² を 2～4 週間間隔で 2 回点滴静注し、これを 1 クールとして数ヵ月から半年ごとに 1～5 クール行うといった方法である^{4, 6, 8, 13, 16)}。B 細胞を枯渇させるためには 600 mg のリツキシマブで十分であり、1 回の投与で 6 ヶ月間、症状の改善が維持できたとする報告もある⁹⁾。リツキシマブの複数回の投与で速やかに B 細胞は低下し枯渇するが、リツキシマブ 4 回の投与後に枯渇していた B 細胞が 4～5 ヶ月後から再び観察されるようになる¹⁹⁾。再投与に関する明確な基準はないが、CD27 陽性メモリー B 細胞の再増加が症状再燃と関連し、リツキシマブを再投与する指標になりうるという報告もある⁶⁾。

4) リツキシマブの副作用、安全性

実際の投与で最も多い副作用は、infusion reaction である。リツキシマブ投与中から 24 時間以内に起こる発熱、頭痛、悪心、痒疹、発疹、咳、血管浮腫などである。予防としてリツキシマブ投与 30 分前に抗ヒスタミン薬と鎮痛薬の投与を行う。ステロイドを静脈内投与を行う場合もある⁴⁾。悪性リンパ腫の治療に対し投与した場合には腫瘍細胞の崩壊に伴う電解質異常による多臓器不全 (腫瘍崩壊症候群) が起こることがある。しかし、自己免疫疾患への投与ではリツキシマブによって傷害される総細胞数は少ないため、腫瘍崩壊症候群は起こりにくいと考えられる。

長期的な安全性としては、リツキシマブ投与後の数ヵ月持続する体液性免疫の抑制により、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）の発症、および重度の日和見感染を引き起こす可能性がある。そのためリツキシマブ投与前にはB型肝炎ウイルス関連の抗体値の評価は必須である。2000～2014年の報告例でのシステマティックレビューでは、リツキシマブ投与患者168人中7人（4.2%）に副作用がみられ、4人が感染症（带状疱疹1、ジアルジア症1、気管支炎1、肺炎1）、2人でB細胞枯渇の遷延、1人でリツキシマブ投与3回目に心不全が発症したと記録されているが、死亡例はなかった²¹⁾。投与開始から10年間の観察報告でも重篤な感染症の発症はなく¹⁸⁾、現在までのところMGに対する使用においてはPML発症の報告はない。

〔推奨を臨床に用いる際の注意点〕

リツキシマブはMGの治療において有効性および忍容性が確認されている薬剤である。既存の免疫治療の併用によっても十分な症状改善に乏しい場合や、治療による副作用が著明で現行治療の続行が困難である場合（難治例、CQ 5-1-1 参照）では、リツキシマブの使用に倫理的問題は少ないと考えられる。しかし、リツキシマブのMGに対しての使用は保険適用外であるため、投与に際しては患者にリツキシマブ投与による利益と不利益に関して説明し、その内容を理解したうえでの同意、および所属施設内での倫理委員会の承認を得ることが必要である。

文献

- 1) Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 557-567.
- 2) Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2004; 77: 196-197.
- 3) Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, et al. Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008; 201: 90-94.
- 4) Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis-experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 225-228.
- 5) Sun F, Ladha SS, Yang L, et al. Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; 49: 487-494.
- 6) Lebrun C, Bourg V, Bresch S, et al. Rosenthal-Allieri MA, Desnuelle C, et al. Therapeutic target of memory B cells depletion helps to tailor administration frequency of rituximab in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2016; 298: 79-81.
- 7) Robeson KR, Kumar A, Keung B, et al. Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody-positive myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 60-66.
- 8) Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, et al. Resistant myasthenia gravis and rituximab: a monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 251-258.
- 9) Jing S, Song Y, Song J, et al. Responsiveness to low-dose rituximab in refractory generalized myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2017; 311: 14-21.
- 10) Singh N, Goyal V. Rituximab as induction therapy in refractory myasthenia gravis: 18 month follow-up study. *J Neurol* 2019; 266: 1596-1600.
- 11) Lebrun C, Bourg V, Tieulie N, Thomas P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009; 16: 246-250.
- 12) Diaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189-193.
- 13) Anderson D, Phan C, Johnston WS, et al. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Annals of clinical and translational neurology*. 2016; 3: 552-555.
- 14) Russell A, Yaraskavitch M, Fok D, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in a patient with severe myasthenia gravis and chronic lymphocytic leukemia. *J Neuromuscul Dis* 2017; 4: 251-257.
- 15) Nowak R, Coffey C, Goldstein J. B cell targeted treatment in myasthenia gravis (BeatMG): a phase 2 trial of rituximab in myasthenia gravis: topline results. The American Academy of Neurology Annual Meeting, Philadelphia, 2018.

- 16) Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
- 17) Catzola V, Battaglia A, Buzzonetti A, et al. Changes in regulatory T cells after rituximab in two patients with refractory myasthenia gravis. *J Neurol* 2013; **260**: 2163-2165.
- 18) Stieglbauer K, Pichler R, Topakian R. 10-year-outcomes after rituximab for myasthenia gravis: efficacy, safety, costs of in-hospital care, and impact on childbearing potential. *J Neurol Sci* 2017; **375**: 241-244.
- 19) Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 185-196.
- 20) Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 1755-1762.
- 21) Iorio R, Damato V, Alboini PE, et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2015; **262**: 1115-1119.

抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか

推奨

- 抗コリンエステラーゼ薬は、病型を問わず、MG 治療の第一選択薬として用いられる（推奨提示 1C）。
- 対症療法であり過量投与に注意し少量から開始する。長期の漫然とした投与を避け、疾患の改善がみられれば減量・中止する（推奨提示 1C）。
- 腹痛、下痢、流涎、発汗、徐脈、血圧低下などの副作用に注意する。特にコリン作動性クリーゼには十分注意が必要である（推奨提示 1C）。
- エドロホニウム塩化物（アンチレクス）は MG の診断に用いる（推奨提示 1C）。

背景・目的

抗コリンエステラーゼ薬は 1930 年代から MG に使用され始めた¹⁾。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、シナプス間隙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。すべての病型の MG に使用され、ほとんどの症例に有効であるが^{2~4)}、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。本薬剤は対症療法であり、免疫学的治療と組み合わせて使用されることが多い^{3,4)}。

解説・エビデンス

臨床的に効果は明らかであり、経口抗コリンエステラーゼ薬の MG に対する効果を検討した、プラセボ対照ランダム化比較試験は存在しない⁴⁾。ほとんどの例で有効だが、MuSK-MG など一部では効果不良や増悪がみられる。

経口薬ではピリドスチグミン臭化物（メスチノン[®]）、ジスチグミン臭化物（ウブレチド[®]）、アンベノニウム塩化物（マイテラーゼ[®]）、ネオスチグミン臭化物（ワゴスチグミン[®]）があり、注射薬ではネオスチグミンメチル硫酸塩（ワゴスチグミン[®]注）と、診断用に使用される静注用のエドロホニウム塩化物（アンチレクス[®]）がある⁵⁾。

作用時間が短いピリドスチグミン臭化物が最も使いやすいが、長期罹患例・重症例では効き目が弱いことがある。通常、少量から開始し、症状をみながら漸増する。

アンベノニウム塩化物服用 30 分前後で効果があらわれ、持続時間は 4~8 時間と長い。長期連用による効果減弱が比較的少ないが、投与初期に副作用があらわれやすい。

ジスチグミン臭化物は効果が弱く作用時間が長く、眼筋型などに使用される。高齢者ではコリン作動性クリーゼの報告もあり、より注意を要する。

ネオスチグミンの効果は強いが、作用時間が短いのが特徴で単独での MG 治療には適さない。しかし、散剤や注射薬があり、内服困難時にも経管、経静脈投与が可能である。

副作用は概して軽微にとどまるが、腹痛、下痢、嘔吐、流涎、流涙、発汗などのムスカリン作用が知られている。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、冠動脈疾患の増悪などがある。また、ニコチン様の副作用として筋の線維束攣縮や筋痙攣がある⁶⁾。筋痙攣をきたしたMG患者では、抗コリンエステラーゼ薬の投与量が多く、カルシニューリン阻害薬併用の割合が高かったとの報告がある⁷⁾。

投与量が多い場合や、作用時間が長い薬剤を使用する場合には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。

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減弱し、抗コリンエステラーゼ薬中止により改善する。実験的に抗コリンエステラーゼ薬の投与により、シナプス後膜の破壊、脱神経を生じることが知られている。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⁸⁾。抗コリンエステラーゼ薬の投与は症状の改善が得られたあとは、早期に減量中止を目指し、漫然と長期に使用することは慎むべきである⁹⁾。

文献

- 1) Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 1: 1200-1201.
- 2) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13: 691-699.
- 3) Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990; 237: 339-344.
- 4) Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD006986.
- 5) 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.
- 6) Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 691-701.
- 7) Masuda M, Utsumi H, Tanaka S, et al. Treatment of myasthenia gravis with high-dose Cholinesterase inhibitors and calcineurin inhibitors caused spontaneous muscle cramps in patients. *Clin Neuropharmacol* 2018; 41: 164-170.
- 8) Munsat TL. Anticholinesterase abuse in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1984; 64: 5-10.
- 9) Punga AR, Stalberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? *Muscle Nerve* 2009; 39: 724-748.

Clinical Question 5-9

5. 成人期発症全身型 MG の治療指針/5-9 その他の免疫抑制薬

その他の免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセートなど）をどのように用いるか

推奨

- ステロイドやカルシニューリン阻害薬などによる治療では十分な効果が得られない症例においては、アザチオプリンやシクロホスファミドの投与を検討してもよい（保険適用外）（**推奨提示 2B**）。
- ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセートの有用性は十分には確立しておらず、慎重に検討のうえ投与を行う（保険適用外）（**推奨提示 2C**）。

背景・目的

アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセートなどの免疫抑制薬は、MG の基本的な免疫抑制薬であるステロイドの効果を補強することや、ステロイド投与量を減じて副作用を軽減することを目的として、海外を中心に古くから使用されてきた。

これら薬剤の有効性についてのエビデンスは十分ではなく¹⁾、本邦において保険適用ではない。したがってこれらの薬剤の使用は、カルシニューリン阻害薬やエクリズマブが保険適用となった現在、ステロイドやカルシニューリン阻害薬などによる治療では十分な効果が得られない症例においてのみ考慮してもよいと考えられる。

使用に際しては、各薬剤で出現しやすい副作用に留意し、用量調整・定期的観察を行うことが必要である。また、催奇形性の可能性があり、授乳婦、妊婦、あるいは妊娠している可能性がある女性には投与しないことが望ましい。

解説・エビデンス

1) アザチオプリン

本剤に関する RCT として、まず Palace ら²⁾ による 34 例の未治療 MG 患者を対象とした研究があげられる。アザチオプリンは初期投与量 50mg/日から増量し、最終的に 2.5mg/kg/日を投与している。試験開始後、2 年および 3 年でプレドニゾロン＋アザチオプリン群でプレドニゾロン投与量がより減量でき、アザチオプリンの有効性が示されたとしている。しかしながら MG 症状の改善は認められておらず、3 年間の観察期間を終了した患者が半数ほどであったといった問題がある。

他の RCT として、Bromberg ら³⁾ の報告があるが、アザチオプリン 5 例、プレドニゾロン 5 例と比較対象数が少ないこと、統計学的解析がなされていないことより参考にはし難い。また、

Myasthenia Gravis Clinical Study Group⁴⁾ からの RCT は、アザチオプリン 21 例とプレドニゾン 20 例の比較であるが、盲検化されていない。

また、効果が出現するまで 2～3 年が必要であるため、早期の効果発現を期待する場合は使用を勧められない。なお、MG でのアザチオプリン使用は、本邦では保険適用外である。

2) シクロホスファミド

本剤の MG における有用性に関する RCT は、唯一 2002 年に報告されている⁵⁾。ステロイドのみでの症状管理が困難な全身型 MG において、体表面 (m²) あたり 500mg のシクロホスファミドを月 1 回静脈内投与したところ、プラセボと比較して有意なステロイド減量と筋力増強がみられた。なお、MG でのシクロホスファミド使用は、本邦では保険適用外である。

3) ミコフェノール酸モフェチル

本剤の MG における有用性に関する RCT は 3 報あるが、いずれも明らかな症状改善が示されなかった⁶⁻⁸⁾。その後、若干の有効性を示すレトロスペクティブスタディが公表されている⁹⁾。なお、MG でのミコフェノール酸モフェチル使用は、本邦では保険適用外である。

4) メトトレキサート

本剤に関する RCT の結果が 2016 年に報告された¹⁰⁾。20mg/週のメトトレキサート内服を 1 年間行ったが、主要評価項目の投与開始 4～12 ヶ月のステロイド総投与量の減量効果、二次評価項目の症状・ADL の改善ともに、プラセボ群と差を認めなかった。一方、単盲検ではあるが、本剤 17.5mg/週投与群とアザチオプリン投与群との比較では 10 ヶ月以降で有意なステロイド減量効果があったという報告がある¹¹⁾。なお、MG でのメトトレキサート使用は、本邦では保険適用外である。

各薬剤の主な副作用を以下に示す

	おもな副作用
アザチオプリン	血液学的異常（白血球減少、貧血、血小板減少）、消化器症状（悪心、食思不振、腹部の不快感）、肝機能障害（AST、ALT、 γ -GTP の上昇）
シクロホスファミド	骨髄抑制、出血性膀胱炎、アナフィラキシー様症状、イレウス、間質性肺炎、心筋障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、皮膚症状、二次性悪性腫瘍発生
ミコフェノール酸モフェチル	骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症、消化管障害、血栓症、腎障害、肝障害、心不全
メトトレキサート	消化器症状（口内炎、下痢、食思不振）、肝障害、骨髄抑制、感染症、間質性肺炎

文献

- 1) Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (4): CD005224.
- 2) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology 1998; 50: 1778-1783.
- 3) Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial

- immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997; **150**: 59-62.
- 4) Myasthenia Gravis Clinical Study Group. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis: results of the second interim analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; **56**: 1157-1163.
 - 5) De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; **26**: 31-36.
 - 6) The Muscle study group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; **78**: 394-399.
 - 7) Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; **71**: 400-406.
 - 8) Meriggioli MN, Rowin J, Richman JC, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 494-499.
 - 9) Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 593-598.
 - 10) Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016; **87**: 57-64.
 - 11) Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; **11**: 97.

第 2 章 成人期発症 MG の治療

6. 成人期発症眼筋型 MG の 治療指針

Clinical Question 6-1

6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針

眼筋型 MG 治療の基本的な考え方は

推奨

- 眼筋型 MG の免疫療法についての確立したエビデンスはないが、有効と考えられている（**推奨提示 1C**）。
- 眼筋型から全身型への進展が発症 2 年以降に起こる頻度は少なく、発症 2 年の時点で眼筋型 MG と診断するのが妥当である（**推奨提示 1C**）。
- 全身型への進展阻止を目的とした早期からの免疫治療（特に過度の経口ステロイド）を行うことは推奨できない（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

MG 患者の約半数が眼瞼下垂や複視だけを呈する眼筋型 MG として発症する^{1,2)}。一般的に眼筋型 MG は全身型 MG に比べて軽症と位置づけられることが多いが、眼瞼下垂や複視は、日常生活における患者 QOL の障害は大きい³⁾。増加傾向にある late-onset MG では眼筋型 MG の頻度が高い⁴⁾。

MG に伴う眼症状の中心は眼瞼下垂と外眼筋麻痺（複視）があり、薬物療法として抗コリンエステラーゼ薬およびステロイドを中心とする免疫療法が中心であるが、その明確な基準は確立されていない^{1,2,5,6)}。眼筋型から全身型への進展を阻止する可能性については複数の研究者が検証しているが、有用なエビデンスとなるランダム化比較試験（RCT）は存在しない。

解説・エビデンス

眼筋型 MG の治療について明確なエビデンスのある報告はないが、経験上ステロイド療法の有効性が高いことが知られている^{1,2,5,6)}。眼筋型 MG に対する治療の効果についての後ろ向き研究によると、抗コリンエステラーゼ薬と経口ステロイド療法との比較では、眼瞼下垂に対する回復率がそれぞれ 50%と 86%、複視に対する有効性がそれぞれ 6.9%と 74%との報告されている⁷⁾。特に複視を伴う例では抗コリンエステラーゼ薬単独での治療は有効性が低いうえ、非可逆的な眼球運動障害を残さないためにもステロイドを中心とする免疫療法を考慮する。

MG 患者の約半数が眼筋型 MG として発症し、うち 50～60%の患者が発症 2 年以内に眼筋型から全身型 MG に進展するといわれている^{1,2,5)}。Grob らは眼筋型 MG の症状のピークは 70%で 1 年以内であり、20%の患者は 6 ヶ月以内に寛解すると報告している⁸⁾。また、全身型への進展はほとんどが 1 年以内で、1 年以上経過後の全身型への進展は 12%にとどまる。また、Bever らによると眼筋型から全身型へ進展した症例のうち 85%で全身型への進展は 2 年以内に起こっている⁹⁾。

Cochrane レビューと Neurology 誌の evidence-based レビューで、発症早期の免疫療法が眼筋型から全身型 MG への進展へ与える影響に関する論文を検証している^{1,2)}。眼筋型 MG における免疫療法の RCT として Mount らは 43 例の MG 患者をコードナンバーでランダムに割り振り、ACTH の投与（8 日間）の有無により、1 年後の眼症状について観察している¹⁰⁾。50 年前に行われた研究で、現在の免疫療法とは薬剤の種類や投与期間で大きく異なっている。

ケースコントロール研究あるいはコホート研究では免疫療法が眼筋型から全身型へ進展の抑制効果を報告している^{11~14)}。4 つの研究でコルチコステロイドが全身型へ進展の抑制効果を、うち 2 つの研究ではアザチオプリンについても検討している。すべての論文で免疫療法を行った群では行わなかった群に比べて、眼筋型から全身型への進展の危険度を下げることが報告している。適切な経過観察期間と対照群を有している点は評価できるが、治療による risk/benefit バランスを含めた、outcome の評価方法は不十分である。以上より早期からの免疫治療が眼筋型から全身型への進展を阻止する十分なエビデンスはない。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

眼筋型 MG に対する免疫療法については臨床症状と ADL や QOL、および抗コリンエステラーゼ薬への反応性などから総合的に判断すべきである。発症から 2 年経過すれば、眼筋型から全身型へ進展するリスクが低くなる。眼筋型から全身型への進展を阻止する目的で過度の免疫治療は推奨できない。

文献

- 1) Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD005081.
- 2) Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007; **68**: 2144-2149.
- 3) Suzuki S, Murai H, Imai T, et al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol 2014; **14**: 142.
- 4) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011; **305**: 97-102.
- 5) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2001; **11**: 208-216.
- 6) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. Neurology 2008; **71**: 1335-1341.
- 7) Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. Br J Ophthalmol 2005; **89**: 1330-1334.
- 8) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; **37**: 141-149.
- 9) Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS, et al. Prognosis of ocular myasthenia. Ann Neurol 1983; **14**: 516-519.
- 10) Mount FW. Corticotropin in treatment of ocular myasthenia: a controlled clinical trial. Arch Neurol 1964; **11**: 114-124.
- 11) Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; **62**: 156-162.
- 12) Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 2003; **60**: 243-248.
- 13) Mee J, Paine M, Byrne E, et al. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. J Neuroophthalmol 2003; **23**: 251-255.
- 14) Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, et al. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. J Neurol Sci 2004; **217**: 131-133.

Clinical Question 6-2

6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針

眼筋型 MG に対する免疫療法をどのように行うか

推奨

- 眼筋症状に経口ステロイドは有効である（推奨提示 1C）。
- 短期間での眼筋症状改善にはステロイドパルス療法が有効である（推奨提示 1C）。
- 症状のコントロールに中等量以上の経口ステロイドを要する場合、免疫抑制薬を併用し経口ステロイドの減量に努める（推奨提示 1C）。

背景・目的

眼筋型 MG への免疫療法は眼瞼下垂と複視の改善を目的に行われる。薬物治療は、抗コリンエステラーゼ薬で開始されるが、一定量を使用しても症状の十分な寛解が得られない場合は免疫治療を追加する。これまでに経口ステロイドの有効性が後ろ向き試験で報告されてきた^{1~4)}。近年、経口ステロイドの眼筋型 MG への有効性に関しランダム化比較試験（RCT）が計画されたが、割り付け症例数はわずか経口ステロイド投与 6 例、プラセボ投与 5 例で終了となった⁵⁾。ステロイドパルス療法の有効性も報告されている^{6~9)}。良好な症状コントロールを得るために中等量以上の経口ステロイドが必要な場合には、免疫抑制薬を併用し経口ステロイドを減量する。経口ステロイドを用いない免疫抑制薬の単剤治療での有効性^{10,11)}も報告されている。

解説・エビデンス

眼筋型 MG に対し最も多く使用される抗コリンエステラーゼ薬はピリドスチグミンである。本邦では 60mg/日から開始し 180mg/日・分 3 まで増量ができる（海外では最大 450~480mg/日・分 4~5 まで使用される^{5,12)}）。複視は眼瞼下垂よりも抗コリンエステラーゼ薬治療に抵抗性であり^{4,13)}、抗コリンエステラーゼ薬治療で症状が制御できないときは、免疫治療を追加する¹⁴⁾。眼筋症状に対する経口ステロイドの用量は報告によりプレドニゾロン 10~80mg/日と幅広い^{2~4,9,13)}。最近、中等量の経口ステロイドの有効性に関する RCT が計画されたが、割り付け症例数は計画（合計 88 例）には遠く及ばずわずかステロイド投与 6 例、プラセボ投与 5 例で終了となり、報告された⁵⁾。抗コリンエステラーゼ薬治療に抵抗性の症状を持つ眼筋型 MG を無作為化し、ステロイド群はプレドニゾロン 10mg/隔日から投与を開始し、隔日投与から連日投与に移行させ、症状の改善の有無に合わせて最大 40mg/日まで増量を許可する計画であった。16 週間の観察で minimal manifestations（MM）の未達成率はプラセボ群 100%（5/5）に対しステロイド群で 17%（1/6）と有意差があったとしているが、16 週後の眼筋 QMG を詳しくみるとプラセボ群の 1 例は 0 点まで改善しており、またステロイド群の 2 例では 5 点以上の眼筋症状を残していた。この論文における MM の判定には疑問が残る。投与後平均 14 週間で MM を達成し、必要プレドニゾロン量は平均 15mg/日であった。この試験は割り付け数が極めて少なく、本ガイドライン委員

会はこの成功裏に終わったエビデンスの高い RCT とは評価しない。

経口ステロイドの増量に関してはプレドニゾロン 5～10mg/隔日から開始し、症状の改善するまで最大 40～60mg/隔日または 0.75mg/kg/隔日までを推奨するものがある¹²⁾。

ステロイドパルス療法も眼筋型 MG の治療の選択肢となる。抗コリンエステラーゼ薬や経口ステロイド治療（プレドニゾロン 30～60mg/隔日投与）に抵抗性を示す例や^{6,7)}、病期の長い例⁸⁾にも有効とされる。症状の改善は 1 ヶ月以内にみられ^{7,9)}、プレドニゾロン最大 10mg/日での治療との比較では、より早期から症状の改善がみられ寛解を導く⁹⁾。また、ステロイドパルス療法は経口ステロイドの長期使用よりも副作用が少ないことも利点である。投与はメチルプレドニゾロン 500～1,000mg/日の連日 3 日間での静脈注射を 1 クールとして、4～7 日開けて 3～5 クール行う^{6～8)}。1,000mg/日を月 1 回程度の間隔で繰り返す方法もある⁹⁾。試行回数は症状の改善度により決定し、通常は MM 達成後には経口ステロイドに切り替える。

ステロイドの減量は MM 達成時の用量を 1～2 ヶ月間維持したのち漸減する。2～3 ヶ月間の維持を推奨する指針もある¹²⁾。経口ステロイドは中等量（プレドニゾロン 15～20mg/日）でも 3 ヶ月以上使用する場合には副作用が懸念される。維持量としての経口ステロイドは長期的に副作用のない低用量（プレドニゾロン 5.0mg/日）を目標とする。ステロイド減量の過程で眼症状が再燃し目標量まで減量できないとき、免疫抑制薬を併用して減量する。アザチオプリン¹⁵⁾やタクロリムス¹⁶⁾にはステロイド減量効果が期待できるが、前者は本邦では MG への使用は保険適用外であり、かつ効果発現にも時間を要する。本邦では免疫抑制薬としてはタクロリムス 3mg/日、シクロスポリン 3～5mg/kg/日が使用される。

タクロリムスは免疫治療として単剤でも眼筋型 MG への効果を示す報告がある。抗コリンエステラーゼ薬治療に抵抗性の 4 例中 4 例¹⁰⁾、3 例中 2 例¹¹⁾ にタクロリムス 3mg/日の投与後、3 週間以内に効果発現がみられ、投与後 3 ヶ月後までには寛解している。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

眼筋型 MG に対するステロイド療法は有効であるが、経口ステロイドの漸増過程やステロイドパルス療法の際に初期増悪による一過性の症状の増悪が起こることがある。また、減量不十分な長期経口ステロイドは重大な患者 QOL (health-related quality of life) 阻害要因であることが繰り返して指摘されている。したがって長期の経口ステロイドは少量とする (CQ 5-1-1, CQ 5-3-1 参照)。発症早期や高齢者の眼筋型 MG は軽症全身型との鑑別が困難なこともあるため、高用量でのステロイドを使用する際には、MG 症状の変化を慎重に観察する必要がある。眼筋型 MG は late-onset MG に多い¹⁷⁾。高齢者ではステロイドの種々の副作用が出現しやすいことを念頭に置いた治療計画を立てることが望ましい。

文献

- 1) Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2).
- 2) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2001; 11: 208-216.
- 3) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. Neurology 2008; 71: 1335-1341.
- 4) Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. Br J Ophthalmol 2005; 89: 1330-1334.
- 5) Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthe-

- nia (EPITOME): a randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 363-369.
- 6) Komiyama A, Arai H, Kijima M, et al. Extraocular muscle responses to high dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 214-217.
 - 7) 栗本拓治, 西村雅史, 木村亜紀子, ほか. 眼筋型重症筋無力症に対するステロイドパルス療法. *あたらしい眼科* 2006; **23**: 121-123.
 - 8) 福元尚子, 本村政勝, 宮崎禎一郎, ほか. メチルプレドニゾン大量静注療法が著効した外眼筋麻痺を呈した重症筋無力症の3例. *神経眼科* 2015; **32**: 285-290.
 - 9) Ozawa Y, Uzawa A, Kanai T, et al. Efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone therapy for ocular myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2019; **402**: 12-15.
 - 10) Yagi Y, Sanjo N, Yokota T, et al. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2013; **69**: 344.
 - 11) 藤田賢吾, 金子 鋭, 和手麗香, ほか. Tacrolimus 単独投与による重症筋無力症の初期免疫抑制治療. *神経治療* 2013; **30**: 453-457.
 - 12) Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015; **15**: 199-206.
 - 13) Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, et al. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996; **53**: 802-804.
 - 14) Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014; **21**: 687-693.
 - 15) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B; Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; **50**: 1778-1783.
 - 16) Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 970-977.
 - 17) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.

Clinical Question 6-3

6. 成人期発症眼筋型 MG の治療指針

眼筋型 MG に対する対症療法をどのように行うか

推奨

- 眼瞼下垂・複視の対症療法として抗コリンエステラーゼ薬が選択される場合が多いが、その効果は限定的で、満足いく効果が得られるのは眼筋型 MG の 20～50%程度にとどまる（推奨提示 1C）。
- 眼瞼下垂のみを呈する例、治療後、眼瞼下垂のみが残存する例に対し、ナファゾリン点眼による対症療法は有効である（推奨提示 1C）。
- 治療に反応せず、症状が固定している眼瞼下垂・複視に対し、外科的治療はオプションのひとつである（推奨提示 1C）。

背景・目的

MG では眼筋症状の頻度が最も高く、15%は全身症状を伴わない眼筋型として経過する^{1~4)}。全身型であっても治療後、軽度の眼筋症状のみが残存する場合も少なくない^{1~4)}。眼瞼下垂、複視は軽い症状と捉えられがちだが、日常生活に大きな支障をきたすため多くの患者は治療を必要とする⁵⁾。

眼筋型 MG、あるいは眼筋症状のみが残存する例に対する治療は確立していない^{2,6~8)}。対症療法として抗コリンエステラーゼ薬が選択される場合が多いが⁹⁾、眼筋型 MG に対するその効果は限定的とされ、ピリドスチグミン臭化物で満足いく治療効果が得られるのは 20～50%程度にとどまる^{2,10)}。複視は眼瞼下垂より抗コリンエステラーゼ薬の効果が得られにくい⁶⁾。経口ステロイドは抗コリンエステラーゼ薬より有効とされるが、有効性と有害性のバランスは不明である⁷⁾。眼筋症状のみに対して内服免疫治療薬の増量を躊躇する場合も多い。有効な対症療法が望まれる。

解説・エビデンス

眼筋型 MG に対するエビデンスレベルの高い臨床試験はなく、治療法は確立していない^{7,8)}。対症薬として抗コリンエステラーゼ薬の効果は十分ではない^{2,10)}。 α_2 アドレナリン受容体刺激薬であるナファゾリンの点眼液は、Müller 筋の収縮を増強することにより、一部の筋疾患や部分 Horner 症候群の眼瞼下垂を改善するとされる¹¹⁾。多施設共同研究では、MG 60 例の眼瞼下垂に対し、ナファゾリン点眼は 71.7%で有用であった¹¹⁾。

眼瞼下垂が治療に反応せず長期化し、すでに固定している場合、外科的治療により眼瞼の機能、容姿の問題を解決できる可能性がある。術後長期経過の検討や多数例での検討は少ないが^{12~15)}、わが国の多施設横断調査では、MG 患者連続例 676 例のうち 19 例で眼瞼下垂に対する外科的治

療が行われており、手術の満足度では11例(58%)が「大変満足」、4例(21%)が「満足」、4例(21%)が「不満」と回答している¹⁶⁾。「不満」とした4例のうち3例はMG診断前に手術が行われていた¹⁶⁾。症例選択、手術タイミング、術式、術者が適切であれば良好な治療効果が得られる¹²⁻¹⁶⁾。術後合併症として創部瘢痕、閉眼不能、角膜炎患、複視の悪化、眼瞼下垂再発が生じうる¹²⁻¹⁶⁾。

複視についても、長期化し内科的治療に反応が乏しく固定している場合、プリズム眼鏡、外眼筋手術などの対症療法が検討される^{17,18)}。しかし眼瞼下垂同様、多数例での系統的な検討は少ない^{17,18)}。

【推奨を臨床に用いる際の注意点】

眼筋型 MG では、抗コリンエステラーゼ薬で十分な効果の得られない症例が少なくないことを認識し、漫然投与を避け、有効性を確認したうえで継続する。

ナファゾリン点眼は、眼瞼下垂が軽症、中等症時に使用すると有効性が高く、重症時に使用した場合、有効率は大きく低下する。効果発現までの時間は15分以内が90%であり、効果持続時間は2時間以上が76%である¹¹⁾。ただし、閉塞隅角緑内障を合併する例に対しては禁忌である。また、MG に対する保険適用はない。

外科的治療は、内科的治療で改善が不十分なまま症状が固定している場合に限られる。手術の適応は、最終的には、高い専門技術を有する形成外科医、眼科医が決定する。

文献

- 1) Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987; **505**: 472-499.
- 2) Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, et al. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand* 1988; **77**: 31-35.
- 3) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1797-1810.
- 4) Oosterhuis HJGH. Myasthenia Gravis, Neurological Press, Groningen, 1997: p.18-25.
- 5) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2001; **11**: 208-216.
- 6) Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol* 2005; **89**: 1330-1334.
- 7) Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; **68**: 2144-2149.
- 8) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; **71**: 1335-1341.
- 9) Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008; **21**: 8-15.
- 10) Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **62**: 156-162.
- 11) Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Topical naphazoline in the treatment of myasthenic blepharoptosis. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 41-44.
- 12) Carter SR, Meecham WJ, Seiff SR. Silicone frontalis slings for the correction of blepharoptosis: indications and efficacy. *Ophthalmology* 1996; **103**: 623-630.
- 13) Bradley EA, Bartley GB, Chapman KL, et al. Surgical correction of blepharoptosis in patients with myasthenia gravis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001; **17**: 103-110.
- 14) Shimizu Y, Suzuki S, Nagasao T, et al. Surgical treatment for medically refractory myasthenic blepharoptosis. *Clin Ophthalmol* 2014; **8**: 1859-1867.
- 15) Litwin AS, Patel B, McNab AA, et al. Blepharoptosis surgery in patients with myasthenia gravis. *Br J Ophthalmol* 2015; **99**: 899-902.
- 16) Shimizu Y, Suzuki S, Utsugisawa K, et al. Is surgical intervention safe and effective in the treatment of

- myasthenic blepharoptosis? A multicenter survey in Japan. *Eur Neurol* 2014; **71**: 259-261.
- 17) Peragallo JH, Velez FG, Demer JL, et al. Long-term follow-up of strabismus surgery for patients with ocular myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2013; **33**: 40-44.
- 18) Park KA, Oh SY. Treatment for diplopia in patients with myasthenia gravis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; **251**: 895-901.

第 2 章 成人期発症 MG の治療

7. 病態ごとの治療と マネジメント

Clinical Question 7-1

7. 病態ごとの治療とマネジメント

後期発症 MG (g-LOMG) の治療をどのように行うか

推奨

- 後期発症 MG は、胸腺異常を合併しない AChR 抗体陽性の全身型 (generalized late-onset MG : g-LOMG) であり、早期発症 MG (generalized early-onset MG : g-EOMG) との発症年齢の境界はおよそ 50 歳である (CQ 3-3 参照)。
- g-LOMG は免疫治療に対する反応が良好であり、「経口プレドニゾロン 5mg/日以下で minimal manifestations レベル」に到達しやすい。しかし、胸腺摘除の有無にかかわらず、完全寛解は得られにくい。
- g-LOMG (非胸腺腫例) に対しては、胸腺摘除が first-line 治療ではない (推奨提示 1C)。

背景・目的

1990 年代以降、中年～高齢者での MG 発症率が増加し、若年者の発症率に比し高いことが、欧州から指摘され始めた^{1,2)}。2006 年に行われたわが国の臨床疫学調査でも MG 患者は増加しており、特に g-LOMG が増加していることが明らかとなっている³⁾。

胸腺腫の有無にかかわらず発症年齢で区別されている疫学的検討もあるが、g-LOMG/g-EOMG は通常、胸腺腫非合併 MG 例について分類される。g-LOMG/g-EOMG と大別する発症年齢カットオフを設ける場合、 $\geq / < 50$ 歳とするのが現在のところ一般的である。g-LOMG は、病態の活性化様式⁴⁾、HLA プロフィール⁵⁻⁷⁾ に加え、臨床症状⁵⁻⁷⁾ や免疫治療への反応の点^{6,8,9)} で g-EOMG とは異なる。

MG の長期完全寛解率は低いため、最近では既発症患者の高齢化も加わっている。MG 患者の年齢層は 20～30 年前から大きく変化し、いまや MG は中～高年患者が多数を占める疾患へと変わった。

解説・エビデンス

1) g-LOMG の臨床的特徴

横紋筋抗体 (titin 抗体, RyR 抗体, Kv1.4 抗体など) 陽性率は胸腺腫関連 MG で特に高いが、g-LOMG でもまれならず検出される^{5,6,10)}。g-EOMG では横紋筋抗体はほとんど検出されず、g-LOMG と g-EOMG の病態の相違を反映する。

g-LOMG の胸腺組織は通常、非 MG 例の退縮胸腺と差はない。g-LOMG に対し、胸腺摘除は first-line 治療ではない (CQ 5-2-1, CQ 3-3 参照)。

LOMG では眼筋型の頻度が高いとされてきたが^{3,7,11,12)}、新たな分類 (CQ 3-3 参照) では、眼筋型は独立した病型として扱う。胸腺異常が示唆されない AChR 抗体陽性の全身型、後期発症例、

すなわち g-LOMG が旧 LOMG の核心成分であった¹³⁾。免疫治療に対する反応は g-EOMG よりよい^{8, 9, 13~16)}。しかし、胸腺摘除の有無にかかわらず完全寛解にいたる例は極めて少ない^{6, 17)}。若年発症に比較して死亡率は高いとされるが、MG と関連しない合併症、治療薬の副作用などが影響している^{18~20)}。

高齢患者では身体的特徴や種々の合併症のために MG 症状の評価が困難な場合がある。診断の遅れや症状悪化の見落としが重症化につながる場合がありうるため注意が必要である。定量的な MG 評価スケールを定期的にチェックしておく必要がある。

2) g-LOMG の治療 (全身型)

g-LOMG の至適治療について指標となるエビデンスは今のところない。免疫治療に対する反応は良好な場合が多く、MG 治療における最初の到達目標、「経口プレドニゾン 5mg/日以下で minimal manifestations (MM) レベル」(CQ 5-1-1 参照)の到達率は、g-EOMG、胸腺腫関連 MG に比しよい^{15, 16)}。高齢者はステロイド副作用に脆弱であり、長期経口ステロイドは最小限とし、漸増漸減投与法による高用量経口ステロイド療法は極力避ける (CQ 5-1-1, CQ 5-3-1 参照)。

各治療法は以下を参照のこと。

- ・経口ステロイド (CQ 5-3-1 参照)
- ・メチルプレドニゾン静注内投与 (CQ 5-4 参照)
- ・血漿浄化療法 (CQ 5-6 参照)
- ・免疫グロブリン静注療法 (CQ 5-5 参照)
- ・カルシニューリン阻害薬 (CQ 5-3-2 参照)

文献

- 1) Vincent A, Clover L, Buckley C, et al; UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1105-1108.
- 2) Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005; **65**: 928-930.
- 3) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 4) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, et al. Antigen-specific T-cell activation in hyperplastic thymus in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007; **36**: 100-103.
- 5) Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999; **56**: 25-27.
- 6) Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann NY Acad Sci* 2008; **1132**: 238-243.
- 7) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011; **230**: 148-152.
- 8) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; **15**: 291-298.
- 9) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 212-218.
- 10) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; **66**: 1334-1338.
- 11) Zivković SA, Clemens PR, Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; **259**: 2167-2171.
- 12) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. *PLoS One* 2014; **9**: e106757.
- 13) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype. *BMC Neurol* 2016; **16**: 225.

- 14) Slesak G, Melms A, Gerneth F, et al. Late-onset myasthenia gravis: follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 777-780.
- 15) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011; **65**: 16-22.
- 16) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012; **46**: 166-173.
- 17) Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 1168-1171.
- 18) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; **48**: 1442-1448.
- 19) Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; **72**: 1548-1554.
- 20) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 475-490.

Clinical Question 7-2

7. 病態ごとの治療とマネジメント

MuSK 抗体陽性 MG (MuSK-MG) の治療をどのように行うか

推奨

- MuSK-MG は AChR-MG と比べて嚥下障害やクリーゼの頻度が高く、診断早期からステロイドと免疫抑制薬を併用し、増悪時は単純血漿交換療法や免疫グロブリン静注療法 (IVIg) を積極的に行う (推奨提示 1C)。
- 胸腺摘除術は臨床的改善と関連しないため、推奨しない (推奨提示 1C)。
- MuSK-MG では、抗コリンエステラーゼ薬が著効する例は AChR-MG に比べて少なく増悪例もある。したがって、その使用は慎重に検討するべきである (推奨提示 1C)。
- 本邦では保険適用外であるリツキシマブの有効性が確立している (推奨提示 2B)。

背景・目的

MG 患者の約 5% で MuSK 抗体が陽性となる^{1,2)}。MuSK 蛋白質は、神経終末から分泌される agrin が LRP4 に結合することでリン酸化が起こり、Dok7 の下流を動員し、AChR のクラスターリングを誘導するなど、神経筋接合部の形成と維持に深くかかわっている³⁾。MuSK 抗体は、補体系を活性化しない IgG4 サブクラスが主体である^{4,5)}。MuSK 抗体の作用機序については、① Fab アーム交換が行われた二重特異性 IgG4 抗体が MuSK に一価結合し、LRP4 との相互作用を阻害することで、AChR のクラスターリングを障害する⁶⁾、② MuSK 抗体が AChE/ColQ 複合体と MuSK 蛋白との結合を阻害する⁷⁾、などの機序が報告されている。

2001 年 Hoch ら⁸⁾ による報告以降、多くの臨床研究がなされ、臨床的特徴が確立されている。主な特徴は、①眼筋型はまれ、②球麻痺、頸部筋力低下、呼吸筋麻痺を主症状とし、AChR-MG と比較してクリーゼの頻度が高い、③顔面および舌筋の萎縮や、線維束性収縮を認めることがある、④胸腺腫を合併しない、などがあげられる^{3,5,9)}。

エドロホニウム試験は AChR-MG と比較して感度が低く、顔面、咽頭筋に強い線維束性収縮や腹部症状をきたすことがある¹⁰⁻¹²⁾。低頻度の反復神経刺激検査や単一筋線維筋電図の異常は四肢筋よりも頸部筋、顔面筋で検出されやすい傾向がある¹⁰⁾。ALS との鑑別に苦慮した報告もあり¹³⁾、MuSK-MG を疑う場合は顔面筋を含めた電気生理学的検査に加え、MuSK 抗体測定が必須である。MuSK 抗体測定は、2018 年より AChR 抗体陰性 MG の診断時に加え、診断後の経過観察の目的に保険適用になっている。

MuSK-MG の治療は一般的に AChR-MG に準じてなされるが、胸腺摘除術の効果や抗コリンエステラーゼ薬の効果、および血漿浄化療法の効果などに相違点がある。近年、欧米ではリツキシマブの有効性が確立しているが、本邦ではいまだ保険適用外である。早期診断と治療により、重症度や治療予後は以前より改善している一方、難治例や筋萎縮が残存するなどの予後不良例もみられる^{3,9)}。

解説・エビデンス

1) 胸腺摘除術

MuSK-MG では、ほぼ全例で胸腺腫の合併を認めず、胸腺の病理像については一部の胸腺過形成を除きほぼ正常であった^{10,14~17)}。また、MuSK 抗体価は胸腺摘除術後に低下しなかった¹⁸⁾。胸腺摘除術の有効性については、一部が最終的に寛解にいたったとする報告もあるが^{19,20)}、免疫抑制薬などの併用療法を受けており、胸腺摘除術そのものが有益であるというエビデンスはない^{1,3)}。胸腺摘除術を施行した群としなかった群とを比較した多施設共同の患者コホート研究²¹⁾では、胸腺摘除術がより大きな臨床的改善をもたらすことはないという報告している。以上より、MuSK-MG では胸腺摘除術は推奨されない。

2) 抗コリンエステラーゼ薬

MuSK-MG では抗コリンエステラーゼ薬の有効性が13~57%と AChR-MG に比べて低い^{1,10,12,14,20)}。唾液分泌亢進や消化器症状、線維束性収縮などのコリン作動性の副作用が多くみられ、コリン作動性クリーゼをきたした報告もあるため、その使用は慎重に検討する^{9,11,12)}。動物モデルを用いた研究では、ピリドスチグミンが横隔膜筋のシナプス伝達機能障害を増悪したとする報告がある²²⁾。

3) 経口ステロイドおよび免疫抑制薬

MuSK-MG では経口ステロイドが有効で、第一選択薬となる。まず経口ステロイドで治療を開始されるが、その多くで免疫抑制薬も併用されている^{1,10,14,20)}。AChR-MG と比較して維持ステロイド用量が多い傾向があり²³⁾、欧米ではアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリンなどが併用されている¹⁰⁾。難治例に対してはシクロホスファミドが有効であったとする報告がある²⁴⁾。本邦では多数例での検討は少ないが、経口ステロイドやステロイドパルス療法およびシクロスポリン、タクロリムスが有効と報告されている^{5,25)}。

4) 血漿浄化療法, IVIg

嚥下障害やクリーゼなどの症状増悪時に最も効果が期待できるのは血漿浄化療法であり、その効果は劇的かつ迅速であることが多い^{1,10,20)}。IVIg は血漿浄化療法に比べ、やや有効性が低い^{1,10,20)}が、他の治療法の効果が乏しい症例に IVIg が長期間の改善をもたらしたという報告もある²⁶⁾。血漿浄化療法では単純血漿交換療法や免疫吸着療法、二重膜濾過血漿交換療法、選択的血漿交換療法が保険適用になっているが、免疫吸着療法は単純血漿交換療法に比べやや効果が劣る²⁵⁾。

5) リツキシマブ

難治性の MuSK-MG に対する新しい治療法として、リツキシマブがあげられる^{27,28)}。57 例の MuSK-MG を対象としたメタ解析では、41 例 (72%) が MGFA-PIS で MM 以上を達成し、忍容性も高かった²⁹⁾。最近行われた多施設共同盲検試験でもその有効性が示されている³⁰⁾。重篤な副作用として進行性多巣性白質脳症を発症した報告³¹⁾がある。本邦では保険適用外である。

6) その他

対症療法として、3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP)³²⁾、エフェドリン、サルブタモール³³⁾ が有効であったという報告がある。

7) 予後

109 例の MuSK-MG における検討では、MGFA-PIS で CSR 8 例 (7%)、PR7 例 (6%)、59 例 (54%) が MM 以上を達成し、全体的な予後は AChR-MG と比較して悪くない。25 例に顔面筋の筋力低下や構音障害が残存し、18 例に顔面筋、舌の筋萎縮がみられたと報告されている¹⁰⁾。

文献

- 1) Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009; **5**: 53-64.
- 2) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 3) Morren J, Li Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve* 2018; **58**: 344-358.
- 4) McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; **55**: 580-584.
- 5) Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, et al. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 1029-1034.
- 6) Koneczny I, Stevens JA, De Rosa A, et al. IgG4 autoantibodies against muscle-specific kinase undergo Fab-arm exchange in myasthenia gravis patients. *J Autoimmun* 2017; **77**: 104-115.
- 7) Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011; **77**: 1819-1826.
- 8) Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; **7**: 365-368.
- 9) Evoli A, Alboini PE, Damato V, et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1412**: 82-89.
- 10) Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; **44**: 36-40.
- 11) Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, et al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology* 2005; **65**: 1508-1509.
- 12) 小西哲郎, 高坂雅之, 山川健太郎, ほか. 抗 MuSK 抗体陽性全身型重症筋無力症の抗コリンエステラーゼ薬の効果. *臨床神経学* 2009; **49**: 660-663.
- 13) Furuta N, Ishizawa K, Shibata M, et al. Anti-MuSK Antibody-positive Myasthenia Gravis Mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Intern Med* 2015; **54**: 2497-2501.
- 14) Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1132**: 76-83.
- 15) Leite MI, Ströbel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005; **57**: 444-448.
- 16) Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005; **64**: 536-538.
- 17) Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 1272-1276.
- 18) Bartocioni E, Scuderi F, Minicuci GM, et al. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006; **67**: 505-507.
- 19) Lavric D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 1099-1102.
- 20) Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 370-374.
- 21) Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Thymectomy may not be associated with clinical

- improvement in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; **59**: 404-410.
- 22) Morsch M, Reddel SW, Ghazanfari N, et al. Pyridostigmine but not 3,4-diaminopyridine exacerbates ACh receptor loss and myasthenia induced in mice by muscle-specific kinase autoantibody. *J Physiol* 2013; **591**: 2747-2762.
 - 23) Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; **68**: 609-611.
 - 24) Drachman DB, Adams RN, Hu R, et al. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1132**: 305-314.
 - 25) 本村政勝, 吉村俊朗, 白石裕一, 辻畑光宏. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症. *Clinical Neuroscience* 2008; **26**: 983-985.
 - 26) Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006; **247**: 239-241.
 - 27) Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006; **33**: 575-580.
 - 28) Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; **78**: 189-193.
 - 29) Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 185-196.
 - 30) Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017; **89**: 1069-1077.
 - 31) Kanth KM, Solorzano GE, Goldman MD. PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. *Neurol Clin Pract* 2016; **6**: e17-e19.
 - 32) Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R. 3,4-Diaminopyridine may improve myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Neurology* 2016; **86**: 1070-1071.
 - 33) Haran M, Schattner A, Mate A, et al. Can a rare form of myasthenia gravis shed additional light on disease mechanisms? *Clin Neurol Neurosurg* 2013; **115**: 562-566.

Clinical Question 7-3

7. 病態ごとの治療とマネジメント

seronegative MG の治療をどのように行うか

推奨

- AChR 抗体と MuSK 抗体がともに陰性の MG (seronegative MG : SNMG) の治療は病源性自己抗体陽性 MG 症例の治療と大きな差異はない。
- SNMG では therapeutic diagnosis を兼ねて単純血漿交換療法が考慮される (推奨提示 1C)。

背景・目的

MuSK 抗体陽性の頻度については様々な報告がなされているが^{1~8)}、わが国の MG 全体の約 80~85% が AChR 抗体陽性で、約 5% が MuSK 抗体陽性である⁹⁾。残りの数% から十数% は両者が陰性であり^{1~10)}、いわゆる seronegative MG (SNMG) と分類される^{11~15)} (CQ 3-3 を参照)。この SNMG のなかには現行の AChR 抗体検査 (ラジオイムノアッセイ法) では検出が困難な AChR 抗体のほか、低親和性 AChR 抗体もしくは凝集性 AChR 抗体などとの関連が指摘される症例や未知の自己抗体の関与を否定できない症例が含まれるものと推測される^{16, 17)}。以下に SNMG に対するアプローチを紹介する。

解説・エビデンス

従来、AChR 抗体陰性かつ MuSK 抗体陰性の症例を SNMG と称しているが、特に眼筋型の SNMG に関しては現行の AChR 抗体検査 (ラジオイムノアッセイ法) において見逃されている AChR 抗体の亜型が潜在する可能性を念頭に置いた治療方針を検討する^{16, 18)}。全身型を呈する SNMG の治療は基本的には AChR 抗体陽性 MG の治療と大きな差異はない。臨床像や検査所見で SNMG が疑われれば therapeutic diagnosis を兼ねて単純血漿交換療法を考慮する。

文献

- 1) Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368.
- 2) Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; 126: 2304-2311.
- 3) Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; 60: 1978-1980.
- 4) Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, et al. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. *Neurology* 2004; 62: 2131-2132.
- 5) Lee JY, Sung JJ, Cho JY, et al. MuSK antibody-positive, seronegative myasthenia gravis in Korea. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 353-355.
- 6) Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 417-418.

- 7) Kostera-Pruszczyk A, Kamińska A, Dutkiewicz M, et al. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 720-724.
- 8) Chang T, Gunaratne P, Gamage R, et al. MuSK-antibody-positive myasthenia gravis in a South Asian population. *J Neurol Sci* 2009; **284**: 33-35.
- 9) Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 794-801.
- 10) Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, et al. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003; **2**: 99-106.
- 11) Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. *PLoS One* 2014; **9**: e106757.
- 12) Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype. *BMC Neurol* 2016; **16**: 225.
- 13) 錫村明生, 本村政勝, 檜沢公明, ほか. Clinical Question 4-5 後期発症 MG (late-onset MG ; 50 歳以上発症) の臨床的特徴は. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014, 重症筋無力症診療ガイドライン作成委員会 (編), 南江堂, 東京, 2014; p.38-40.
- 14) Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 1023-1036.
- 15) Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016; **12**: 259-268.
- 16) Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008; **131**: 1940-1952.
- 17) Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015; **72**: 642-649.
- 18) 錫村明生, 本村政勝, 檜沢公明, ほか. Clinical Question 4-4 AChR 抗体陰性 (MuSK 抗体陽性を含む) での治療上の注意点は. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014, 重症筋無力症診療ガイドライン作成委員会 (編), 南江堂, 東京, 2014; p.35-37.

Clinical Question 7-4

7. 病態ごとの治療とマネジメント

現状での LRP4 抗体陽性所見をどう考えるか

推奨

- MG, 特に seronegative MG においては LRP4 抗体測定を考慮する。

背景・目的

LRP4 抗体は LDL 受容体関連蛋白質 4 に対する自己抗体であり、AChR 抗体と MuSK 抗体に次ぐ病原性自己抗体として本邦より 2011 年に報告された¹⁾。これ以降、海外諸国において様々な抗体測定法での追試がなされ、seronegative MG (SNMG) (CQ 3-3 を参照) における本抗体の陽性頻度、測定方法ごとの LRP4 抗体陽性 MG の臨床像と治療反応性などが報告されている²⁻⁸⁾。

解説・エビデンス

LRP4 抗体は神経終末から分泌される agrin の LRP4 への結合を阻害することが証明されており、LRP4 抗体陽性 MG の病態機序として agrin/LRP4/MuSK シグナリングの障害が示唆される¹⁾。この抗体が MG でのシナプス後膜障害あるいは他の神経疾患での神経終末を含めた接合部障害にどのように関わっているか、どのような免疫病態を構成しているかはさらに検討が必要である^{1,9-11)}。この LRP4 抗体は筋萎縮性側索硬化症など他の神経疾患に関しても陽性症例が報告されている^{2,4,12,13)}。LRP4 抗体の疾患特異性に関して疑問が残る現状においては、本抗体は病原性自己抗体とは断定できない¹⁴⁻¹⁶⁾。LRP4 抗体陽性の臨床的意義の解釈について今後議論を重ねる必要あり、動物モデル作製も含めてより多角的な研究が求められる^{17,18)}。

SNMG における LRP4 抗体陽性の頻度、多数例での臨床像や治療反応性に関する解析については異なる抗体測定法の元でなされている¹⁻⁸⁾。本抗体の陽性頻度については現時点で統一された見解はない。LRP4 抗体陽性 MG の治療はその臨床病型に応じて免疫治療を含む通常の MG 治療の導入を考慮すべきである(「成人期発症 MG の治療ガイド」参照)。LRP4 抗体測定は特に SNMG において推奨されるが、AChR 抗体陽性 MG もしくは MuSK 抗体陽性 MG の難治例においても LRP4 抗体測定を考慮する必要がある¹⁹⁾。

文献

- 1) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; **69**: 418-422.
- 2) Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to Lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; **69**: 445-451.
- 3) Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibodynegative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; **259**: 427-435.
- 4) Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical

- cal characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014; **52**: 139-145.
- 5) Marino M, Scuderi F, Samengo D, et al. Flow cytometric analysis of anti-LRP4 (LDL receptor-related protein 4) autoantibodies in Italian patients with myasthenia gravis. *PLoS One* 2015; **10**: e0135378.
- 6) Li Y, Zhang Y, Cai G, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in Chinese patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 938-942.
- 7) Park KH, Waters P, Woodhall M, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies in South Korea. *PLoS One* 2018; **13**: e0193723.
- 8) Bacchi S, Kramer P, Chalk C. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in double seronegative myasthenia gravis: A systemic review. *Can J Neurol Sci* 2018; **45**: 62-67.
- 9) Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev* 2013; **12**: 918-923.
- 10) Higuchi O. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 that is essential for the neuromuscular junction formation. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013; **4**: 216-219.
- 11) Konecny I, Rennspiess D, Marcuse F, et al. Characterization of the thymus in Lrp4 myasthenia gravis: Four cases. *Autoimmun Rev* 2019; **18**: 50-55.
- 12) Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; **1**: 80-87.
- 13) Takahashi H, Noto YI, Makita N, et al. Myasthenic symptoms in anti-low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibody-seropositive amyotrophic lateral sclerosis: two case reports. *BMC Neurol* 2016; **16**: 229.
- 14) Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016; **12**: 259-268.
- 15) Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2570-2581.
- 16) Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; **5**: 30.
- 17) Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest* 2013; **123**: 5190-5202.
- 18) Mori S, Motohashi N, Takashima R, et al. Immunization of mice with LRP4 induces myasthenia similar to MuSK-associated myasthenia gravis. *Exp Neurol* 2017; **297**: 158-167.
- 19) Nakane S, Higuchi O, Takamatsu K, et al. Lipoprotein receptor-related protein 4 autoantibodies in myasthenia gravis: Where are we and where are we going? *Clin Exp Neuroimmunol* 2019; **10**: 79-84.

Clinical Question 7-5

7. 病態ごとの治療とマネジメント

クリーゼの回避と対処はどのように行うか（非侵襲的換気療法を含む）

推奨

- クリーゼの誘発因子として、感染症、手術侵襲、外傷、ヨード造影剤、免疫抑制薬の減量、精神的なストレス、薬剤などがある。
- クリーゼの誘因の除去を行い、患者の状態に合わせて周術期に追加治療を行うかを検討する。
- 急速に症状が増悪することがあるので気道確保の時期判断を誤らず、非侵襲的換気療法（non-invasive ventilation：NIV）や気管挿管を含めた全身管理を適切に行う。
- クリーゼの治療としては血漿浄化療法あるいは免疫グロブリン療法（IVIg）を行う（**推奨提示 1C**）。
- 中長期的な自己抗体産生を抑制するため、ステロイドや免疫抑制薬などでの免疫療法の構築について検討する（**推奨提示 1C**）。

背景・目的

MG 患者が呼吸困難をきたして、急激に呼吸不全に陥り気管挿管が必要になった状態をクリーゼという。多くの場合、呼吸筋の筋力低下だけでなく、嚥下・構音障害などの球麻痺も伴う。わが国において MG の経過中にクリーゼを経験する症例は 9.1～14.8% 存在する^{1,2)}。クリーゼの治療としては、血漿浄化療法あるいは IVIg が有効である³⁾。

解説・エビデンス

クリーゼは一定の確率で発症するが、発症から 1 年以内の症例、球症状を呈する症例、胸腺腫合併例、併存疾患（糖尿病、高血圧、虚血性心疾患など）がある症例ではクリーゼをきたしやすいとされており、注意が必要である⁴⁻⁶⁾。また、MuSK 抗体陽性 MG では AChR 抗体陽性 MG よりも呼吸筋クリーゼをきたしやすいとされている⁷⁾。クリーゼ発症の誘因としては、気道感染症が最多で、その他、手術侵襲（胸腺摘除、心臓血管手術など）、免疫抑制薬の減量、過労、出産、薬剤、精神的なストレス^{8,9)}、ヨード造影剤に伴う急性増悪などが報告されており¹⁰⁾、これらの誘因を避けることは重要である。手術侵襲による術後クリーゼの発生は比較的頻度が高く、予測スコアが検討されている^{11,12)}。本邦では Kanai らが術直前における球症状の存在（1 点）、病悩期間 3 ヶ月未満（2 点）、肺活量 80% 未満（3 点）で点数をつけ、合計が 3 点以上である場合、感度 88.2%、特異度 83.3% で胸腺摘除術後クリーゼの予測が可能であると報告している¹¹⁾。術後クリーゼの発生は、術前のステロイド¹³⁾、血漿浄化療法¹⁴⁾、IVIg¹⁵⁾などの免疫療法の導入により抑制できる可能性が示唆されており、リスクが高い症例については、術前に積極的に治療介入をすることが望まれる。また、MG 症状増悪だけではなく、創部疼痛のため深呼吸・咳嗽が

抑制されて、気道分泌物貯留・喀痰の排泄困難をきたして無気肺を合併することもあり、術後管理に留意が必要である。過労や感染によるクリーゼ誘因については患者指導により、リスクを軽減することが可能である。抗コリンエステラーゼ薬の投与量とクリーゼの発症の関連については一定した見解は出ていない^{11,16)}。コリン作動性クリーゼはまれであるが、過量の抗コリンエステラーゼ薬の投与によって生じる可能性があり、注意が必要である⁶⁾。クリーゼとなった状況では、抗コリンエステラーゼ薬投与のメリットはなく、気道分泌液の増加、不整脈や心筋梗塞発症のリスクになるため中止するべきである⁶⁾。

気管挿管、人工呼吸器管理は、肺活量 15mL/kg 以下を目安として開始する¹⁷⁾。高 CO₂ 血症が悪化する前に NIV を導入することで挿管、人工呼吸管理の長期化、肺合併症を回避し、ICU 入室期間および入院期間を短縮できるとする報告¹⁸⁾があるので、気道確保の時期・判断を誤らないように留意する。抜管後、呼吸不全がある場合、NIV を施行することで再挿管を避けられることもあるため、そのような場合には NIV の導入を検討する¹⁹⁾。

クリーゼの短期的な治療としては、病原性を有する自己抗体 (AChR 抗体、MuSK 抗体など) の除去・中和目的に血漿浄化療法あるいは IVIg を行う。一般には治療効果の発現がより速やかである血漿浄化が選択されることが多いが²⁰⁾、IVIg は身体的負担が血漿浄化療法よりも少なく、免疫抑制がないので、高齢者や小児、重症感染症合併例などで選択されることがある。なお、血漿浄化療法、IVIg の治療効果は一過性であるため、中長期的には自己抗体産生を抑制するためのステロイドや免疫抑制薬を用いた免疫療法の構築について検討する必要がある。

文献

- 1) Murai H, Yamashita N, Watanaabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 2) 長根百合子. 重症筋無力症 (MG) 患者の health-related quality of life (QOL) の現状と治療への提言. *臨床神経* 2013; **53**: 1299-1302.
- 3) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 4) Khadiolkar SV, Chaudhari CR, Patil TR, et al. Once myasthenic, always myasthenic? observations on the behavior and prognosis of myasthenia gravis in a cohort of 100 patients. *Neurol India* 2014; **62**: 492-497.
- 5) Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci* 2014; **35**: 1109-1114.
- 6) Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005; **3**: 189-194.
- 7) Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014; **175**: 408-418.
- 8) Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; **48**: 1253-1260.
- 9) Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci* 2013; **34**: 911-917.
- 10) Rath J, Mauritz M, Zulehner G, et al. Iodinated contrast agents in patients with myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *J Neurol* 2017; **264**: 1209-1217.
- 11) Kanai T, Uzawa A, Sato Y, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis. *Ann Neurol* 2017; **82**: 841-849.
- 12) Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; **45**: e76-e88; discussion e.
- 13) Yamada Y, Yoshida S, Suzuki H, et al. Efficacy of perioperative high-dose prednisolone therapy during thymectomy in myasthenia gravis patients. *J Cardiothorac Surg* 2013; **8**: 226.
- 14) Sarkar BK, Sengupta P, Sarkar UN. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis--a comparative study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; **7**: 1007-1010.
- 15) Jensen P, Bril V. A comparison of effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as a preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; **9**: 352-355.
- 16) Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1980; **53**: 26-30.

- 17) Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004; **24**: 75-81.
- 18) Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008; **65**: 54-58.
- 19) Rabinstein AA. Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. *Curr Opin Crit Care* 2016; **22**: 94-99.
- 20) Dhawan PS, Goodman BP, Harper CM, et al. IVIG versus PLEX in the treatment of worsening myasthenia gravis: what is the evidence?: a critically appraised topic. *Neurologist* 2015; **19**: 145-148.

免疫チェックポイント阻害薬による MG をどのように取り扱うか

推奨

- 免疫チェックポイント阻害薬の免疫関連有害事象として発症する MG の頻度は低いですが、急速に進行する重症例が多い。
- 免疫チェックポイント阻害薬による MG は血清クレアチンキナーゼの高値が特徴で筋炎あるいは心筋炎を合併する場合がある。
- 免疫チェックポイント阻害薬による MG の対応は通常の MG と同様に行う (推奨提示 1C)。

背景・目的

抗 PD-1 抗体阻害薬であるニボルマブやペムブロリズマブなど免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) はがん免疫療法に大きな革新をもたらした。一方、これまでの抗がん剤ではみられなかった免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) が発症する可能性がある。代表的な神経・筋領域の irAE が MG であり、irAE として発症する MG (irAE-MG) の臨床特徴は次第に明らかになってきた¹⁾。将来的には ICI の使用が増加することが確実であり、がん専門医と脳神経内科との連携は重要である。

解説・エビデンス

自己抗体産生には AChR に対する末梢血中の自己反応性 T 細胞の存在が必要であり、その増加と活性化が自己抗体産生を引き起こす。多くの MG を増悪する可能性のある薬剤は、神経・筋接合部の伝達を障害するのに対して、ICI では AChR に対する自己反応性 T 細胞を活性化する点が特徴的である。

これまで irAE-MG の症例報告が存在していたが^{2,3)}、その全貌は明らかでなかった。本邦における 2 年間の市販後調査から、ニボルマブ単独投与された 9,869 例のなかで irAE-MG は 12 例 (0.12%, M : F = 6 : 6, 平均年齢 73.5 歳) で発症していた¹⁾。irAE-MG は ICI の投与開始の早期 (多くが 2 回目の投与まで) に発症する。一般的な MG とは異なり全身倦怠感、易疲労感、食欲低下、筋痛などの非特異的な症状に始まり、その後、数日で急速に進行することが多い。特に構音障害、嚥下障害、顔面筋筋力低下、呼吸困難が一般的な MG と比べ高頻度であった¹⁾。半数の 6 例はクリーゼを呈し、MGFA 病型分類 class III 以上の重症の割合は 67% であった。

自己抗体に関して AChR 抗体が陰性の場合もあり、また抗体価についても低価あるいは境界値の症例が多い。irAE-MG では MuSK 抗体陽性例は報告されていない。また、横紋筋に対する自己抗体 (横紋筋抗体 : anti-striational antibodies) が陽性になることが多く、病態については不明ではあるが irAE-MG のバイオマーカーとなる可能性が示唆される⁴⁾。

特徴的な点は、血清クレアチンキナーゼ (CK) が著明に上昇する点であり、筋炎あるいは心筋炎を合併することである¹⁾。胸痛、動悸、呼吸困難などの症状があり心筋炎が疑われる場合には心電図変化の確認が必要である。心筋炎の診断には冠動脈造影による虚血性心疾患の除外が必要である。確定診断には心筋生検によるリンパ球浸潤の確認が必要であるが、典型的な所見を得ることは容易ではない。

irAE-MG へ対応は基本的には治療は通常の MG と同様である⁵⁾。ただし、ICI 開始後に数日の経過でクリーゼの陥る場合もあり、入院を含めた慎重な経過観察が必要である。これまでの報告では、プレドニゾロンで 0.75~1.0mg/kg/日 で開始し 1~2 ヶ月持続したあとに減量が行われた。短期的な治療効果が期待できる血漿浄化療法と免疫グロブリン静注療法もしばしば選択されていた。irAE に対してステロイドパルス療法は有効であるが、irAE-MG では初期増悪の可能性のリスクを考慮する必要がある。抗コリンエステラーゼ薬も有効であるが、急速に症状が進行するため使用例に限られる。クリーゼに対する呼吸管理では、原病の悪性腫瘍による心肺機能の低下のためレスピレーターからの離脱困難のリスクがある。クリーゼに対して人工呼吸器を行わず死亡した症例や心筋炎を合併し死亡した症例もある。irAE を発症する症例はがんに対する ICI の有効性が高い場合が多い。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

irAE として発症する MG と筋炎は、両者の要素を併せ持つ症例が多く、合併なのかあるいは共通の病態を有する単独の疾患なのか議論がある⁶⁾。ICI 開始後に倦怠感、易疲労感、発熱、筋肉痛などの全身症状に加えて、四肢筋力低下などの筋症状が出現した場合には、MG あるいは筋炎を疑い血清 CK を測定する。臨床症状の進行がない場合でも、血清 CK の経過を数日おきに確認したほうが安全である。また、症状が急速に進行する場合には自己抗体や電気生理学的検査の結果を確認する時間的余裕がない可能性がある。

文献

- 1) Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017; **89**: 1127-1134.
- 2) Gonzalez NL, Puwanant A, Lu A, Marks SM, et al. Myasthenia triggered by immune checkpoint inhibitors: New case and literature review. *Neuromuscul Disord* 2017; **27**: 266-268.
- 3) Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017; **82**: 128-136.
- 4) Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, et al. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Trans Neurol* 2018; **5**: 1421-1427.
- 5) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 1714-1768.
- 6) Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. Inflammatory myopathy associated with PD-1 inhibitors. *J Autoimmunity* 2019; **100**: 105-113.

Clinical Question 7-7

7. 病態ごとの治療とマネジメント

MG の増悪因子として知っておくべきものは (禁忌薬剤を含む)

回答

- MG の増悪因子、呼吸不全であるクリーゼ (myasthenic crisis) の原因は身体的・精神的ストレス、感染症 (特に呼吸器感染症)、外科手術、外傷、妊娠、浸潤性胸腺腫の合併など、多岐にわたる。
- 薬剤のなかには神経筋伝達の障害作用があるものが存在するため、MG 患者に投与する場合は、リスクと利益を十分考慮して使用する。
- 免疫チェックポイント阻害薬は、MG を誘発する可能性が高く、使用の際には慎重に観察する必要がある。

背景・目的

MG の増悪因子には、様々なものがある。特に MG 患者の年齢は高くなっているため、合併症を持ち治療を受けていることが多くなっている。そのため、MG を誘発する薬剤や MG 症状を増悪する薬剤を知っておくことは重要である。

解説・エビデンス

MG の増悪は、眼瞼下垂の増悪、複視の悪化、頸部筋力低下、四肢筋力低下など様々な形であらわれる。症状の増悪は、当初、夕方や労作時などに自覚され、次第にそれが終日みられるようになる。そのなかで、クリーゼ (myasthenic crisis) とは MG 患者における呼吸不全を指している。増悪の原因は多岐に及び、身体的ならびに精神的ストレス、感染症 (特に呼吸器感染症)、外科手術、外傷、妊娠などがある^{1~3)}。また、MG 症状が十分コントロールされていないことも症状増悪の原因になる。胸腺腫合併 MG においては、手術時の AChR 抗体価の高値と浸潤の程度も術後の増悪に相関するという報告がある⁴⁾。胸腺腫に対する放射線療法により、MG 症状の増悪を招くという報告もある⁵⁾。

基本的に、MG の病態は神経筋伝達の障害であり、それを助長する薬剤は増悪因子となる。そのような薬剤の種類は多く、向精神薬ではフェノチアジン系向精神薬、スルピリド、クロロプロマジン、リチウム、フェニトイン、カルバマゼピン、トリヘキシフェニジルなどがあり、筋弛緩薬ではサクシニルコリン、ベクロニウムが該当する。また、抗コリン薬、心血管系薬剤ではシベンゾリン、リドカイン、プロカインアミド、 β 阻害薬 (プロプラノロールなど)、キニジン、ベラパミル、スタチンなどに及ぶ。抗生物質ではアミノグリコシド系、シプロフロキサチン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、マクロライド系、ペニシリン系 (高用量)、テトラサイクリン、ポリミキシンなどがあり、抗リウマチ薬としてはペニシラミン、クロロキンがある。その他には、マグネシウム、インターフェロン α などがあげられる^{3,6)}。これらの薬剤に

よる MG 惹起性は、それほど高いものではなく、個体差もあると思われる。しかし、いくつかの要因の合併により、急速にクリーゼにいたることがある。たとえば高齢の呼吸機能に余裕のない MG 患者がインフルエンザウイルスに感染したのち細菌性肺炎を併発し、抗生物質を投与される場合などである。一方、MG 治療の目的で使用するステロイド、抗コリンエステラーゼ薬もクリーゼの原因になる。高齢で球症状のある患者、重症の患者ではステロイド投与により悪化しやすいので、注意が必要である⁷⁾。他に、computed tomography (CT) で使われるヨード造影剤に関しても、MG 増悪をきたすことがある⁷⁾。

近年、がん免疫療法に使用されるようになった免疫チェックポイント阻害薬（イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブなど）は、いずれも MG、ニューロパチー、ミオパチー、心筋炎、またそれらの合併を引き起こすことが報告されている⁸⁾。多くの場合、免疫療法により改善するとされるが、一部の患者の症状は治療抵抗性でがんの再燃をきたして転帰不良となるケースもある。免疫チェックポイント阻害薬は、様々なタイプの悪性腫瘍に使われており、今後、注意が必要である（CQ 7-6 を参照）。

単独では高いリスクはないものの、様々な要因が複合的にしかかわる実臨床の現場では、知っておくべき重要な CQ である。

文献

- 1) Roper J, Fleming ME, Long B, Koyfman A. Myasthenia gravis and crisis: evaluation and management in the emergency department. *J Emerg Med* 2017; **53**: 843-853.
- 2) Blum S, Lee D, Gillis D, et al. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci* 2015; **22**: 1164-1169.
- 3) Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; **71**: 627-639.
- 4) Kato T, Kawaguchi K, Fukui T, et al. Risk factors for the exacerbation of myasthenic symptoms after surgical therapy for myasthenia gravis and thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2020; **32**: 378-385.
- 5) Li Y, Chen P, Ding L, et al. Clinical outcome and predictive factors of irradiation-associated myasthenia gravis exacerbation in thymomatous patients. *Neurol Sci* 2015; **36**: 2121-2127.
- 6) Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; **1**: 36-51.
- 7) Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006; **13**: 1006-1010.
- 8) Puwanant A, Isfort M, Lacomis D, Živković SA. Clinical spectrum of neuromuscular complications after immune checkpoint inhibition. *Neuromuscul Disord* 2019; **29**: 127-133.

妊娠・出産における注意点は何か

回答

- MG の妊娠・出産については、妊娠前準備、妊娠時の注意、出産・産褥期・出産後の注意、および新生児への注意に分けて対応する。
- 妊娠前および妊娠時において、妊娠に関する情報提供を行い、治療計画を立てるとともに、産科、麻酔科、看護師などとの連携をとる。
- 出産は経膣分娩が推奨される。ただし、産科的な適応に基づく鉗子・吸引分娩や帝王切開が行われる確率が高い。
- 新生児は新生児 MG の症状に注意し対応する。MG の母親から出生した新生児の死亡率は、非 MG の母親の新生児の死亡率と有意差はない。

背景・目的

MG は、妊娠可能な年齢における女性発症者が少なくないことから、妊娠に関する情報提供や対応は日常診療で必要となる。MG における妊娠時のガイドラインが 2014 年に英国より報告され¹⁾、これに沿った妊娠時のマネジメントが示されてきている^{2,3)}。本ガイドラインでは、英国より報告されたガイドラインを軸に、日本における MG の治療背景も考慮し記述した。

解説・エビデンス

1) 妊娠前準備および注意点

妊娠前に妊娠や出産・授乳期の MG の症状および治療に関する情報提供を行い、妊娠・出産に関連した一連の治療方針を説明する。さらに、妊娠が判明しても自分の判断で服薬を中断しないように説明しておくことが必要である。また、妊娠前に MG の症状を可能な限り安定させることが大切である。妊娠前に症状を安定化させる目的の一環として、必須ではないが妊娠前に胸腺摘除術を実施しておくことを考慮し、甲状腺機能に異常がある場合はコントロールしておくことも考慮される。日本で使用されることは少ないが、催奇形性の可能性が高いメトトレキセートやミコフェノール酸モフェチルは中止し、他剤での治療に変更する。これらの薬剤の変更が困難な場合は、新生児に対するリスクを説明し避妊を指導する。

2) 妊娠時の注意点

妊娠初期に、妊娠時における MG の症状と治療に関する説明を行い、産科、脳神経内科、麻酔科、看護師などと連携をとり、妊娠時のトラブルに対処するとともに出産の準備を行う。尿路系の感染症は妊娠に伴うことが多く、MG の病態を悪化させるため、感染が判明した時点で速やかに適切な抗生剤で治療を行う。妊娠中に定期的な胎児モニターを行い、羊水過多や胎動

減少の有無を評価する。一方、妊娠中の胸腺摘除術は推奨されない。

血漿浄化療法または免疫グロブリン静注療法 (IVIg) は、妊娠中の緊急な対応が求められたときに有用な治療法となる。なお、妊娠により3分の1のMG患者で症状が増悪するが、これは妊娠3ヵ月までが多い。

3) 出産・産褥期、出産後の注意点

MGの病状が安定している場合、経膣での自然分娩が推奨される。ただし、腹圧減弱により分娩第2期が遷延化する可能性がある。鉗子・吸引分娩や帝王切開は、産科的適応に基づいて行われる。硬膜外麻酔は経膣分娩・帝王切開を問わず安全に施行することができる。硫酸マグネシウムはMG症状を悪化させるため使用を避けることが望ましい。

出産後、MGであることを理由に母乳での育児を避ける必要はない。また、MG治療薬の服薬は必ずしも母乳での育児を妨げるものにはならない。なお、出産後1ヵ月以内の産褥期にMGの症状が悪化することがある。

4) 新生児の注意点

新生児MGの発症は、母親のMGの重症度とは関連がないとされている。新生児MGの症状は、出生後数時間から数日後に出現してくることが多い。新生児MGは哺乳を補助し、必要に応じ抗コリンエステラーゼ薬を使用し、呼吸管理を行う。また、重症新生児MGにはIVIgを行うことも考慮される。新生児MGは一過性の症状であるとされているが、母体が胎児型AChR抗体を有する場合、先天性多発関節拘縮症や持続性ミオパチー、口蓋帆咽頭閉鎖不全症を呈することがある。

5) 妊娠中の薬剤使用について

ピリドスチグミン、プレドニゾロン、カルシニューリン阻害薬、アザチオプリンは妊娠中や授乳中の禁忌薬とはならない。ただし、カルシニューリン阻害薬、アザチオプリンは基本的に妊娠時には開始しない。すでに服薬している場合は薬剤の安全性と有効性、判明しているリスクについて十分説明を行う必要がある。また、妊娠中や授乳中に自己判断で服薬を中断しないように説明をしておくことが大切である。メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルは妊娠中や授乳中は使用を避けるべき薬剤となっている。免疫グロブリン製剤やエクリズマブは、妊娠中や授乳中においても安全に使用できるとされている。

解説・エビデンス

妊娠前に胸腺摘除術を施行することで、妊娠中のMGの経過を改善⁴⁾、新生児MGの発症率を抑制したとの報告が存在する⁵⁻⁷⁾。しかし、妊娠前に胸腺摘除術を施行したMG患者と未施行のMG患者の比較では、早期破水、帝王切開、新生児出生時体重や奇形のいずれにおいても両者に有意差を認めなかった⁸⁾。また、胸腺摘除術が妊娠中のMG増悪を抑制したとする証拠は得られなかった⁶⁾。

妊娠時のMG患者の調査では、36~42%は症状に変化なく、20~40%が軽快し、19~28%が増悪するとの結果が報告されている^{2,9,10)}。妊娠あるいは出産後のどの時期に増悪することが多いかは報告により異なる^{5,11,12)}。MGは妊娠経過に重大な影響をもたらさないが⁹⁻¹¹⁾、早期破水が起

こる危険性が有意に高いとする報告がある⁸⁾。

妊娠中や授乳期において、MG の経過が安定している場合には、従来行われていた治療はそのまま継続されることが多い¹¹⁻¹⁴⁾。

薬剤に対する米国 FDA 基準は 2015 年 6 月に廃止され、具体的な安全性とリスク評価を記述式で記載されることになった。MG で使用される薬剤について、妊娠時、授乳時の影響について(表 1)にまとめた。

分娩時には、随意筋の易疲労性のため第 2 期が遷延化するおそれがある^{10,13)}。このため、非 MG 妊婦に比較して吸引あるいは鉗子分娩や帝王切開が行われる確率が高い^{6,8,14)}。しかし、鉗子分娩や帝王切開は MG であることとは関係なく、純粋に産科的適応に基づいて施行されるべきである^{5,9,14,15)}。なお、無痛分娩や帝王切開の際に行う硬膜外麻酔は安全に実施することができる¹⁵⁾。

表 1 MG に使用されることがある薬剤の妊娠中および授乳時の安全性と生じうるリスク

薬剤名	妊婦に対する影響	胎児に対する影響 *	授乳	国内薬剤添付文章要約
ピリドスチグミン	腹部痛、口腔・気道分泌物の増加、下痢、徐脈	基本的に安全 (600mg/日以上の使用にて呼吸障害、小頭症)	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可
プレドニゾン	高血糖、高血圧、胃潰瘍、気分変動、骨粗鬆症、ミオパチーなど	基本的に安全 口唇裂、口蓋裂(関連性は不詳)	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可
アザチオプリン	骨髄抑制、肝障害、胃腸障害、白血病	基本的に安全 一過性血球減少、胸腺萎縮、脳性麻痺、脳出血、低体重児、リンパ球染色体異常	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可 遺伝毒性の可能性あり 授乳は避けること **
シクロスポリン	腎障害、高血圧、痙攣、ミオパチー、振戦、多毛、歯肉肥厚	ヒトにおける催奇形性の報告なし 未熟児、流産、一過性血小板減少症、白血球減少	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可 授乳は避けること **
タクロリムス	高血糖、高血圧	ヒトにおける催奇形性の報告なし 未熟児、流産、一過性血小板減少症、白血球減少	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合使用可 授乳は避けること **
ミコフェノール酸モフェチル	妊婦には使用禁	催奇形性 > 25% 口蓋裂、口唇裂、小顎症、眼球隔離症、単指症、脳梁形成不全など	データなし	妊娠中は禁忌 授乳は避けること
メトトレキサート	妊婦には使用禁	催奇形性 15 ~ 20%	禁忌	妊娠中は禁忌 妊娠 3 ヶ月以上前に中止 授乳は避けること
免疫グロブリン	頭痛、塞栓症	報告なし	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合 本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない
エクリズマブ	髄膜炎菌感染症	胎児への影響は最小限	基本的に安全	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合

* 自然分娩による胎児の奇形についても説明が必要である。

** 授乳においては母乳中への薬剤の移行は認められるが、ごく少量であり子どもへの影響はほとんどないとされている。ただし、国内の薬剤添付文章では、授乳は避けることになっている。

妊娠中や授乳時における薬剤の相談は国立成育医療研究センター内の妊娠と薬情報センターにて行っている。

(文献 1, 2, 3, 17 より作成)

分娩時はクリーゼに備えて挿管や人工呼吸器の準備は必要である^{9,10)}。分娩時の硫酸マグネシウムはMG症状を急激に悪化させることがあるため使用は避ける²⁾。また、妊娠中や分娩中に合併した痙攣や高血圧、痛みに対する薬剤使用においては、MG症状を悪化させる薬剤の使用は避けることが望ましい。

MGの母親から出生した127人の新生児の周産期死亡率は2.4(出生1,000あたりに換算)で、190万人の非MG出産における周産期死亡率1.4との間に有意差はなかった⁸⁾。MGの母親が出産した新生児の10~20%で一過性の新生児MGを認めた。誕生12~48時間後にピークがあり、18~21日以内には改善することが多いが、4ヵ月以上症状が続くこともある。新生児MGは母親のMG症状の重症度とは無関係に生ずる¹¹⁾。なお、MuSK抗体陽性の母親から生まれた新生児にも、筋無力症状が一過性に出現したとの症例報告がある¹⁶⁾。

授乳については、MGであることが母乳による授乳を妨げることはないが、新生児MGに対しては母乳での授乳を避けることが望ましい^{2,9)}。

[回答を臨床に用いる際の注意点]

多数例の日本人MG患者で行われた妊娠・出産に関する調査研究は存在しない。したがって、この項の記載内容は、主に欧米における後方視的な研究の結果得られた知見に基づいていることを考慮しておく必要がある。また、妊娠時や授乳における薬剤の情報は日々変化しており、最新の情報*で確認する必要がある。

*妊娠と薬情報センター：医療関係者向け情報(国立成育医療研究センター)

https://www.ncchd.go.jp/kusuri/news_med/index.html

文献

- 1) Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multi-specialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 538-543
- 2) Hassan A, Yasawy ZM. Myasthenia Gravis: Clinical management issues before, during and after pregnancy. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2017; **17**: e259-e267.
- 3) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; **87**: 419-425.
- 4) Eden RD, Gall SA. Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy. *Obstet Gynecol* 1983; **62**: 328-333.
- 5) Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, et al. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; **104**: 21-25.
- 6) Hoff JM, Dalveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimizing care. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 38-43.
- 7) Roth TC, Rath J, Carboni G, et al. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **29**: 231-235.
- 8) Hoff JM, Dalveit AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis. Consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003; **61**: 1362-1366.
- 9) Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; **121**: 129-138.
- 10) Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, et al. Myasthenia gravis during pregnancy. *Expert Rev Neurother* 2008; **8**: 979-988.
- 11) Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; **52**: 447-452.
- 12) Téllez-Zenteno J, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; **5**: 42.
- 13) Hoff JM, Dalveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. *Eur J*

- Neurol 2004; **11**: 559-562.
- 14) Podciechowski L, Brocka-Nitecka U, Dabrowska K, et al. Pregnancy complicated by myasthenia gravis-twelve years experience. Neuroendocrinol Lett 2005; **26**: 603-608.
 - 15) Almeida C, Coutinho E, Moreira D, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management: a series of cases. Eur J Anaesthesiol 2010; **27**: 985-990.
 - 16) 神崎昭浩, 本村正勝. 抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症の妊婦例と新生児一過性重症筋無力症児例. 臨床神経 2011; **51**: 188-191.
 - 17) 清水優子. 妊娠・授乳期における医薬品情報. (43) 自己免疫性神経疾患治療薬. 妊娠と授乳, 第3版, 南山堂, 東京, 2020: p.563.

Clinical Question 7-9

7. 病態ごとの治療とマネジメント

どのように生活指導を行うか

回答

- 増悪につながる感染症、手術、過労、精神的ストレス、不適当な薬剤の使用は避けるよう指導する。
- 心理面からのサポートも重要である。

解説・エビデンス

MG の特異的な病態である「疲れやすい」「休息を取ると回復する」ことで、周囲から病気として理解されないこともある。また、「重症」筋無力症の「重症」ととられ、過度な不安を持っているケースが多く、病名告知をする際には誤解が生じないように懇切丁寧な説明が求められる。エビデンスのあるものは少ないが、以下に日常診療において特に重要と思われる項目を列挙する。

1) 安静度

症状が重度の場合は安静が望ましいが、治療により症状がコントロールされている場合には日常生活に制限を加える必要はなく、運動や就労も可能である。過労は増悪因子であるため、十分な休息、休養を取ることが重要である。また、体温の上昇は症状を増悪させることが知られており¹⁾、炎天下での外出や入浴には注意を要する。

感染もまた増悪因子となるため、手洗い、うがいを励行し、インフルエンザの流行期や人混みに外出する場合にはマスクの着用を勧める。

2) 増悪因子

MG 症状に影響与えるものに、感染症、手術、過労、精神的ストレス、甲状腺機能異常、不適当な薬剤使用がある。MG を増悪あるいは誘発させる薬剤は多く知られているが²⁾、その根拠が明確になっていない薬剤も多い (CQ 7-7 参照)。

不眠や不安焦燥などの精神症状を伴う患者も少なくなく、MG 症状のコントロールに悪影響を及ぼす。呼吸障害や球症状がなく症状が安定している場合には不眠症に対して、少量のベンゾジアゼピン系の薬剤投与は有効と考える³⁾。

3) 飲酒・喫煙

MG に対して、飲酒・喫煙が直接与える影響について言及しているものは見い出せなかった。しかし、アルコールは様々な薬物の代謝に影響を与えることから、MG のコントロールが不良であれば飲酒は控えるよう指導する。喫煙については眼筋型 MG では喫煙者群のほうが非喫煙者より MG-ADL スコアが高かったとの報告がある⁴⁾。経皮的ニコチン吸収製剤で MG 悪化の報告⁵⁾があること、喫煙により、呼吸器感染や消化管潰瘍のリスクが上昇するため、禁煙を指導する。

4) ワクチン接種

Zinman らは、513 例の MG にインフルエンザウイルスワクチンを接種しても MG の増悪をきたさなかったと報告している^{6,7)}。ステロイド、免疫抑制薬を投与中でもインフルエンザウイルスワクチンなど不活化ワクチンの接種は通常どおり行っても構わない。ステロイド、免疫抑制薬を投与中はワクチンの効果が十分発揮できない恐れはあるが、CDC (米国疾病予防管理センター) は免疫抑制状態 (免疫抑制薬を服用している患者も含める) の者をインフルエンザウイルスワクチン予防接種が必要なグループに分類している。一方、生ワクチンの接種はステロイド、免疫抑制薬を投与中は原則禁忌とされ、輸血や γ グロブリンの投与後は3ヵ月以上間隔をあけてから行い、免疫グロブリン静注療法施行後は6ヵ月間以上の間隔をあけてから行う。

5) 妊娠・出産

妊娠・出産が MG の経過に与える影響は、増悪、改善、不変とそれぞれ約 1/3 で症例により異なる。増悪は妊娠初期と出産後3ヵ月に多くみられ、妊娠中期、後期は安定していることが多い。MG は子宮の収縮には影響を与えないので原則経陰分娩を目指す。また、MG は遺伝性疾患ではないため、子供には遺伝しない。ただし、MG の母親から生まれた新生児には出生時に、新生児一過性筋無力症と呼ばれる、全身の筋力低下や泣き声が弱く、哺乳困難、呼吸困難などの症状が10~20%の頻度で出現する。重症例では抗コリンエステラーゼ薬を投与するが、その反応が悪く、呼吸困難が強い場合には交換輸血も考慮する (CQ 7-8 参照)。

6) 歯科治療

MG 症状が軽度で安定している場合は、抜歯などの処置を行うことは支障がないと考える⁸⁾。ステロイドや免疫抑制薬を服用している場合は処置後の感染に注意を払う必要がある。骨粗鬆症の治療で用いられるビスホスネート系製剤は顎骨壊死、顎骨骨髓炎の副作用が知られており、ステロイドや免疫抑制薬の服用、抜歯などの歯科治療によってそのリスクが高くなるため注意を要する。可能であれば歯科治療の前にビスホスネート系製剤を休薬する。

7) 社会制度

MG 患者として利用できる社会制度として、特定疾患治療研究事業に基づく医療費公費負担受給の申請があげられる。

文献

- 1) Borenstein S, Desmedt JE. Temperature and weather correlates of myasthenic fatigue. *Lancet* 1974; **2** (7872): 63-66.
- 2) Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis: an update. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 399-408.
- 3) 好永順二. 重症筋無力症の臨床. 新興医学出版社, 東京, 1990.
- 4) Gratton SM, Herro AM, Feuer WJ, et al. Cigarette smoking and activities of daily living in ocular myasthenia gravis. *Neuroophthalmol* 2016; **36**: 37-40.
- 5) Moreau T, Vandenabeele S, Depierre P, et al. Nicotine-sensitive myasthenia gravis. *Lancet* 1995; **345** (8941): 61-62.
- 6) Zinman L, Thoma J, Kwong JC, et al. Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 947-951.
- 7) Auriel E, Regev K, Dori A, et al. Safety of influenza and H1N1 vaccinations in patients with myasthenia gravis, and patient compliance. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 893-894.
- 8) Lotia S, Randall C, Dawson LJ, et al. Dental management of the myasthenic patient. *Dent Update* 2004; **31**: 237-242.

第3章 小児期発症 MG の治療

8. 小児期発症 MG の 基本情報と治療指針

小児期発症 MG の特徴は何か

回答

- 小児期発症 MG (juvenile myasthenia gravis) とは一般的に 18 歳以下発症 MG とされる。
- 本邦の MG の発症は幼児期 (5 歳前) にピークがある。
- 小児期発症 MG の臨床型は眼筋型 (20%), 潜在性全身型 (50%), 全身型 (30%) に分類される。
- AChR 抗体は陰性 (seronegative) が多い。陽性率は臨床型、年齢により異なる。

解説・エビデンス

1) 小児期発症 MG の年齢

小児期発症 MG の年齢に関して、2014 年のガイドラインでは 15 歳以下発症 MG とした¹⁾。文献的にも 15 歳以下とするものもある²⁾。今回、さらに複数の文献を検索し、18 歳以下とするのが適切と考えた^{3~9)}。

2) 疫学・発症年齢

本邦の MG 発症年齢は小児期、特に 5 歳未満にピークがあり^{3, 9~11)}、これは 1973 年、1987 年、2006 年の全国疫学調査において変わっていない^{12~15)}。1973 年の調査では小児期発症に最大のピークがあり、全患者 1,430 例のうち 5 歳未満発症は 14.7%, 5 歳以上~10 歳未満発症は 6.8% であった¹²⁾。1987 年の調査では患者総数は 6,000 例、うち 5 歳未満は 10.1% であった¹⁴⁾。2006 年の調査では患者総数は 15,100 例、うち 5 歳未満は 7.0% であった。すなわち、2006 年の厚生労働省の研究班にて行われた全国疫学調査にて成人の MG は老年にシフトしているのに比し、小児期発症の MG の大きなピークは過去 30 年間変わっていない¹⁵⁾。しかし、5 歳未満発症の割合が 14.7%, 10.1%, 7.0% と減少していることの意味は分析する必要がある。国際的には小児期発症 MG は中国にも高頻度にみられ、東アジアの特徴といえる^{16, 17)}。

3) 家族発症

小児期発症 MG は家族発症が高いとされており、2006 年の全国調査では 5 歳未満発症例の 2.38% と他の年齢発症例に比し高かったが、統計学的に有意ではなかった¹⁵⁾。

4) HLA との関連

本邦小児期発症の MG は特異な HLA に規定されていることが知られている。すなわち DR9,13/DQ6,9 である¹⁸⁾。中国の小児期発症 MG でも HLA (Bw46, DR9) との相関が報告されている¹⁹⁾。これらは、アジアにおける小児期発症 MG の背景に特異な genetic background の存

在を示唆するものといえる。また、近年 HLA haplotype との関連で DRB1*0901 が注目されている。

5) 臨床型

臨床型は小児期発症 MG では眼筋型が多いことが知られている^{3, 9~11, 20, 21)}。2006 年の調査では MGFA I は 5 歳未満発症例の 80.6%, 5 歳以上 10 歳未満発症例 61.5%であった¹⁵⁾。

小児期発症 MG に眼症状のみの症例が多いのは、そのなかに純粋眼筋型のほか潜在性全身型が存在するためである。小児期発症 MG においても MGFA 分類が使用されるが、本邦では臨床および電気生理学的解析より純粋眼筋型、潜在性全身型、全身型（球型を含む）に分類され、治療法の決定、予後の判定に有用であることが提唱されている^{3, 10, 11, 22~23)}。

潜在性全身型とは臨床的には眼筋症状のみであるが、四肢筋の誘発筋電図にて減衰現象を呈する場合である。瀬川は小児期発症 MG に眼筋型が多いことの本態を検索することを目的に電気生理学的解析を行った結果、眼筋型のなかに電気生理学的に四肢筋罹患を認める潜在性全身型が含まれることを認めた²³⁾。

病型の比率としては小児期発症 MG の眼筋症状のみのなかから潜在性全身型を区別し、残りを純粋眼筋型と定義するとその比率は成人の眼筋型とほぼ同じといえる。小児期発症 MG のうち、潜在性全身型は約 50%と最も多い^{3, 10, 11, 24, 25)}。潜在性全身型の診断は、個人差があるが、発症からほぼ 1 年以内に 3~4 ヶ月毎に施行した誘発筋電図にて減衰現象をみることが多い。電気生理学的検査は、小児の場合、通常、固定しやすい尺骨神経を刺激し、連続刺激および M 波回復曲線にて評価する。

6) 症状

- ①性差は全体では女 70%, 3 歳未満発症例で著明である。
- ②発症は誘因のない場合、または感染症に引き続いて起こることもある。
- ③小児期発症 MG の初発症状は多くの場合眼症状である。成人発症 MG に比し眼筋症状のみの例が多く、一般的には軽症例が多い。多くの場合、一側優位の眼瞼下垂で発症することが多いが、間もなく眼位異常、眼球運動障害を呈してくる。経過中眼症状のサイドは変動する。顔面筋障害を認めることもあり、特に閉眼筋の筋力減弱を認める。慢性の眼瞼下垂例では下垂の優位側の眉毛が挙上し、前額部の皺が目立つ。球症状は発声障害、飲み込み困難などである。全身症状は特に幼児では判定が困難なことが少なくない。たとえば「親に抱っこをせがむ」などが全身症状を示唆するものである。眼症状から全身症状発現までの期間は 2 年未満が多い。
- ④麻疹に罹患すると MG 症状の一過性または恒久的な改善を示すことが知られている²²⁾。同様の傾向は水痘、風疹罹患時にもみられるが、麻疹のときほどではない。

7) 診断

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

①エドロホニウム（テンシロン）試験²⁶⁾

診断には小児では一般的にはエドロホニウム 2mg を生理食塩水 1.0～1.5mL に混じ希釈し、ゆっくり静脈注射をして症状の改善の有無を確認する。途中で反応が認められた場合は全量注入の必要はない。

また、新生児、乳児、幼児のエドロホニウムの目安は 0.2mg (0.02mL)/kg で、1mg を超えないようにするのが安全である。

②電気生理学的検査

電気生理学的に低頻度連続刺激時の減衰現象は、神経筋接合部の易疲労性が示唆され MG の診断に役立つ。潜在性全身型の鑑別には電気生理学的検査（連続刺激または M 波回復曲線）が必要である²³⁾。シングルファイバー EMG は小児では行われることはまれである。

小児期発症 MG 症例の電気生理学的検査が小児神経科医に精通される必要がある。

③アセチルコリン受容体抗体

血中 AChR 抗体の証明は有用である。AChR 抗体は小児期発症 MG では陰性例が多く、陽性例も成人例に比し低値である。2006 年の全国調査では、成人例が 70～90% が陽性に比し 5 歳未満での陽性例は 50.3%，5 歳以上 10 歳未満発症例では 48.1% であった¹⁵⁾。臨床型別には、眼筋型、潜在性全身型、全身型と後者にて陽性を示す例が多く、また年長になるに従い陽性を示す例が増える^{3, 11)}。小児期発症 MG は AChR 抗体陰性例が多いが、再発寛解を繰り返す症例のなかに 10 歳代半ばから 20 歳前後になり AChR 抗体価が急に高くなってくる場合がある¹¹⁾。

④MuSK 抗体

小児では陰性例が多い。

8) 鑑別診断

小児期発症 MG の鑑別診断として特に注意すべきは先天性筋無力症である。これは神経筋接合部の節前、節後部の伝達に関する遺伝子異常によるもので、特に近年病因遺伝子が解明されてきている。その臨床像はそれぞれ特徴があるが、多くの場合は乳児期から小児期に発症し、眼筋、全身筋の易疲労性を主症状とし、抗コリンエステラーゼ薬が有効なことが多い。誘発筋電図所見が特徴的であることが多い。病因遺伝子異常の同定で確定診断が可能である²⁷⁾。

他にも変動性、非変動性の眼瞼下垂症、眼位異常などを呈する疾患（動眼、滑車、外転神経障害）、ミトコンドリア脳筋症、眼筋麻痺性片頭痛（ophthalmoplegic migraine）、先天性眼瞼下垂および上転障害、などの鑑別が必要な場合がある。

9) 経過・予後

小児期発症 MG の経過、予後は発症年齢、臨床型、治療の内容により異なる^{3, 10, 11, 22, 28)}。早期の診断と適切な投薬加療により多くの小児期発症の MG は寛解にいたる。治療の開始が遅れた場合、または適切な治療が成されなかった場合、症状が持続する。治療に抵抗する例、ステロイド依存性または他の自己免疫疾患を合併し重症の経過をとる例もある。加療中症状の増悪、再燃を示すことも少なくない。いったん完全寛解にいたったケースが何年も経たのちに再発することもありうる。成人年齢に達した女性患者が妊娠・出産に際し症状の再燃、再発を呈する場合がある。これらは小児期に適切な加療がなされなかった場合が多い。長期にわたり経過を観察することが大切である^{3, 10, 11, 22, 28, 29)}。

文献

- 1) 日本神経学会. 重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂, 東京, 2014; p.114.
- 2) Vanikieti K, Lowwongngam K, Padungkiatsagul T, et al. Juvenile ocular myasthenia gravis: presentation and outcome of a large cohort. *Pediatr Neurol* 2018; **87**: 36-41.
- 3) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. *Neuro-Ophthalmology* 2007; **31**: 201-205.
- 4) VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, et al. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics* 2013; **132**: e939-e944.
- 5) Castro D, Derisavifard S, Anderson M, et al. Juvenile myasthenia gravis: a twenty-year experience. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; **14**: 95-102.
- 6) Lee HN, Kang HC, Lee JS, et al. Juvenile myasthenia gravis in Korea: subgroup analysis according to sex and onset age. *J Child Neurol* 2016; **31**: 1561-1568.
- 7) Popperud TH, Boldingh MI, Rasmussen M, Kerty E. Juvenile myasthenia gravis in Norway: clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; **21**: 707-714.
- 8) Hong Y, Skeie GO, Zisimopoulou P, et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms. *J Neurol* 2017; **264**: 955-962.
- 9) Nomura Y. Myasthenia gravis in children; issues and challenges. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2019; **10**: 96-104.
- 10) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療. 最新医学 1991; **46**: 2051-2056.
- 11) 野村芳子. 小児重症筋無力症. *Clinical Neuroscience* 2008; **26**: 986-989.
- 12) 平山宗宏, 杉下知子. 重症筋無力症の疫学的研究. 厚生省重症筋無力症研究班 昭和 48 年度研究報告書, 1973; p.50.
- 13) Uono MI. Clinical statistics of myasthenia gravis in Japan. *Int J Neurol* 1980; **14**: 87-99.
- 14) Takamori M, Igata A. Epidemiological study of myasthenia gravis (in Japanese). Annual Report of Neuroimmunological Disease Research Committee, 1988; p.227-245.
- 15) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011; **305**: 97-102.
- 16) Wong V, Hawkins BR, Yu YL. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 2. Paediatric disease. *Acta Neurol Scand* 1992; **86**: 68-72.
- 17) Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 386-390.
- 18) Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, et al. HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest* 1990; **86**: 392-399.
- 19) Chiu HC, Hsieh RP, Hsieh KH, Hung TP. Association of HLA-DRw9 With Myasthenia Gravis in Chinese. *J Immunogenet* 1987; **14**: 203-207.
- 20) Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 404101.
- 21) Andrews PI. A Treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: *Myasthenia Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction*, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998; p.789-802.
- 22) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察. 治療 1986; **68**: 1359-1366.
- 23) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. 内科 1973; **31**: 1222-1226.
- 24) Hayashi M, Nomura Y. Aims of the Childhood Myasthenia Gravis Study Group in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol* 2020; **11**: 185-191.
- 25) Shinomiya N, Nomura Y, Segawa M. A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan. *Clin Immunol* 2004; **110**: 1.
- 26) 野村芳子. テンシロンテスト 小児医療, そしてその先へ 2. 特集 小児の負荷テスト 2019 神経・筋機能検査. 小児内科 2019; **51**: 615-617.
- 27) Engel AG, Shen Xin-Ming, Selcen D, Sine S. New horizons for congenital myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2012; **1275**: 54-62.
- 28) Segawa M, Nomura Y, Soda M, et al. Long-term prognosis of myasthenia gravis of childhood: its relation to age at onset and HLA typing. In: *Japan Intractable Diseases Research Foundation Publication No.26. Neuroimmunological Diseases. Recent Advances in Pathogenesis and Treatment*. Igata A (ed), University of Tokyo Press, Tokyo, 1988; p.373-376.
- 29) 野村芳子. 小児期重症筋無力症. 小児内科 1991; **23**: 1243-1247.

小児期発症 MG において経口免疫療法をどのように行うか

推奨

- 全身型の小児期発症 MG において、経口ステロイドは第一選択薬である (推奨提示 1C)。
- 眼筋型、特に潜在性全身型では、抗コリンエステラーゼ薬の効果が十分でない場合、速やかにステロイドを導入する (推奨提示 1C)。
- 小児特有の副作用としての成長障害をきたさないよう、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめるよう工夫する (推奨提示 1C)。
- わが国では保険適用外であるが、アザチオプリン、カルシニューリン阻害薬は、ステロイド抵抗性または依存性の小児期発症 MG において有効で、併用によりステロイドの減量が可能である (推奨提示 1C)。

背景・目的

思春期前の小児においては、眼筋型が多く、成人と比較し自然寛解率が高い。このため、胸腺摘除術よりも、ステロイドをはじめとする免疫抑制療法の優先度が高い^{1,2)}。一方で、ステロイドは、成人も含めてランダム化比較試験 (RCT) はほとんどなく、特に急性期の短期効果は認められているが、長期投与に関してはエビデンスを欠くのが実際である^{3,4)}。成人 MG では、2014 年に続き、今回のガイドライン改訂において、低用量経口ステロイドが推奨され、「経口プレドニゾロン (PSL) 5mg/日以下で minimal manifestations (MM: 軽微症状) レベル」の具体的な目標が提示された。小児においては、適切な投与量や総投与期間はまだ一定していないが、成長障害など小児特有のステロイドの副作用の問題を抱え^{1,2,4)}、ステロイドの早期減量を目的として、成人同様に免疫抑制薬の時期を逸しない導入が望ましい。本邦では、タクロリムス、シクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬のみが成人全身型 MG に対する免疫抑制薬として保険適用があるが、いずれも小児への保険適用はない。

解説・エビデンス

小児期発症 MG は大きく分けて、思春期前発症と思春期以後の発症では臨床病型が異なる。思春期前発症例は眼筋型が多く、寛解率も高いが、思春期以後発症は成人 MG に近く、全身型、AChR 抗体陽性率、胸腺腫合併率も上昇し、胸腺摘除術の有効性も高いとされる²⁾。経口ステロイド、免疫抑制薬の使用方法に関しても、思春期前後で分けて考える必要があり、ここでは思春期前小児に対する治療法を中心に提示する。思春期以後の全身型症例で、特に体格が成人に近い症例では、成人 MG の経口免疫抑制薬の治療法に準じてよい (CQ 5-3-1, 5-3-2 参照)。

1) 経口ステロイド

ステロイドは成人・小児型ともに MG の治療の主流であり^{3,5)}、小児における臨床的有効性は明らかであるが^{6,7)}、経口薬の十分なエビデンスはない^{4,8)}。小児期発症 MG の全身型では第一選択薬である¹⁻³⁾。眼筋型、特に潜在性全身型では、抗コリンエステラーゼ薬でコントロールが不十分な場合には速やかにステロイドに切り替える^{9,10)}。切り替えまでの期間は施設ごとにまちまちで一定していないが、長くとも 6 ヶ月未満で、通常 2~3 ヶ月の経過観察期間とする施設が多い。

小児における経口ステロイド療法で確立した投与法はない。早期の寛解導入を期待できるという理由から、発症早期のステロイド大量投与が推奨されるが^{5,11)}、初期増悪に注意する必要がある。連日投与のほうが症状の変動は少ないが、副作用軽減には隔日投与がよいとされ、朝 1 回内服が基本である。初期増悪を考慮して、0.5mg/kg から漸増していく方法が推奨される²⁾。思春期前における一般的な投与法として、眼筋型、潜在性全身型ではプレドニゾロン 1~1.5mg/kg 隔日投与（最大 2mg/kg 隔日）を目安に漸増する。全身型では、状態を見ながら、1~2 ヶ月かけて最大 3mg/kg 隔日まで漸増可能とされているが、多くの場合は最大量まで必要としないで寛解を得られる。寛解を得られた量を 2~3 週間維持したのち、1 週毎に漸減し 1 ヶ月程度で 1~2mg/kg/隔日まで減量し維持する。寛解導入後 2~3 ヶ月で減量を開始する。初期増悪はステロイド療法の 4 割程度に認められ、治療開始後 3~5 日に出現し 1 週間程度（長くても 20 日間）持続する¹⁰⁾。時にクリーゼにいたることもあることから、全身型では治療開始時は入院が望ましい。

近年小児においても、導入時より低用量ステロイドを推奨する流れがあり、小児では 0.2~0.5mg/kg/日、最大量 30mg/日と記載する総論もある¹²⁾。特にカルシニューリン阻害薬の積極的使用により、全身型および眼筋型両方に 0.25mg/kg/日最大量とする報告もある¹³⁾。成人 MG と異なり、小児期発症 MG は、もともと寛解率が高く、さらに適切なステロイド使用により寛解にいたる例も多いとされており¹⁴⁾、高用量と低用量ステロイドの有効性の比較は十分なされていないことから、今後検討が必要である。

維持療法としてのステロイドの有効性は、臨床的には確認されているものの、急性期使用と異なりエビデンスを欠き、ステロイドの適切な投与量、期間に関しては、一定していない。副作用の観点からは、ステロイドに依存した治療は推奨されず、ステロイド減量を目的として他の免疫抑制薬を積極的に導入していく必要がある。また、ステロイドパルス療法は短期効果に限り小児例でも有効であるという報告が複数あることから¹⁵⁾、成人と同様、免疫グロブリン静注療法 (IVIg)、血漿浄化療法とならび、短期に寛解導入を達成する目的で 2~3 クール行う。ただし、若年齢での頻回のパルス療法はステロイド白内障の有意な危険因子であることに留意する¹⁶⁾。小児では特に成長障害、水痘などの感染重症化、生ワクチン接種の遅滞など小児特有の問題を抱え、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめるよう工夫する。小児期は骨形成（骨ミネラル代謝）に最も重要な時期であるため注意が必要である。ステロイドによる易興奮性、精神症状などが時に学校生活などで問題となることがあり、可能な限り少量で投与する。減量に関しての経験的な共通認識は、早期に隔日投与にすること、急激な減量は再発を招き、数年単位の長期間内服が必要になる¹⁷⁾。通常、寛解導入後 2~3 ヶ月で減量を開始し、1~3 ヶ月ごとに投与量の 10% を超えない量 (2.5~10%) を減量する。0.5mg/kg/日以下となつてからは比較的ゆっくり減量し数年かけて減量する。

小児期発症 MG のなかでも、思春期以後は成人発症 MG に近い臨床像となる。思春期以後発症の、特に全身型においては、成人発症 MG の治療法を参考にし、高用量ステロイドは控え、

積極的にカルシニューリン阻害薬などの免疫抑制薬を導入する方法もある (CQ 5-3-2 参照)。

2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬は現在、低用量ステロイドを目指す成人 MG における治療方針の主流であるが、小児における保険適用はなく、カルシニューリン阻害薬が成人 MG に保険適用があるのみである。免疫抑制薬の小児単独を対象としたランダム化比較試験 (RCT) はない^{12,18)}。最も小児期発症 MG で頻用されているアザチオプリンにおいても、少数の小児が含まれた成人主体の研究^{18,19)}と成人のみの RCT²⁰⁾の結果を根拠としているに過ぎない。また、アザチオプリンは本邦において、成人も含め MG への保険適用はない。通常、0.5mg/kg/日 (分2~4) で導入し、週ごとに 0.5mg/kg/日ずつ増量し、最大 2.5mg/kg/日¹²⁾で維持する。効果発現は遅く、通常数ヵ月かかる。副作用は、導入後のインフルエンザ様症状、肝機能障害、骨髄抑制による汎血球減少、慢性投与による悪性腫瘍合併に注意すべきである。

タクロリムスも、成人では RCT で有効性が確認されており²¹⁾、本邦でも成人のみ保険適用がある。小児に関しても有効性と安全性を示す報告が近年続いている^{22,23)}。通常、0.05mg/kg/日より開始し、0.2mg/kg/日前後 (分1) で維持し、12 時間後の血中濃度が 10ng/mL (理想的には 5ng/mL) を超えないように管理する^{12,22,23)}。副作用は、筋痙攣、腎機能障害、耐糖能異常、白質ジストロフィー様変化であるが、MG では低用量での使用であることから、ほとんど副作用は認めないとされる。

シクロスポリンは、RCT により成人 MG における有効性は確認されており²⁴⁾、本邦では成人 MG の全身型に保険適用がある。小児期発症 MG でも有用性が期待されるが、使用報告は少ない^{12,18)}。成人と同様、腎毒性、肝障害、高血圧、肥満などが想定される。

シクロホスファミドは、成人 MG において、RCT で筋力改善とステロイド減量に有効性を証明された²⁵⁾。小児でも有効性が報告され¹⁸⁾、小児 20 例の各種免疫抑制薬効果を比較した報告では最も有効であったと結論づけられた²⁶⁾。一方で、骨髄抑制、出血性膀胱炎、悪性腫瘍、性腺機能障害の合併など深刻な副作用の観点から、使用に慣れた施設での投与が望ましく、小児ではあまり使用されていない。

ミコフェノール酸モフェチルはプリン拮抗薬で選択的に T 細胞と B 細胞の増殖を抑制する。近年小児を含む AChR 陽性 MG における後ろ向き比較研究、単独投与もしくはステロイドとの併用で有効性が示された²⁷⁾が、保険適用されていない。小児への投与経験も少ない。

リツキシマブは抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体であるが、小児では少数の報告があるのみである^{28,29)}。エクリズマブは抗補体 (C5) モノクローナル抗体の終末補体阻害薬である。成人発症例に対し、有効性が報告され³⁰⁾、本邦では、IVIg または血漿浄化療法による症状の管理が困難な難治の MG に対し、成人に限り保険適用となっている。小児においては現在治験段階である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

小児特有の副作用としての成長障害をきたさないよう、ステロイド使用はできるだけ短期間かつ少量にとどめる。ステロイド依存性の小児期発症 MG 例では積極的に免疫抑制薬導入を勧めるが、いずれも保険適用外使用であることは留意すべきである。

文献

- 1) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 789-802.
- 2) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 423-431.
- 3) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 893-902.
- 4) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002828.
- 5) Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; **4**: 317-327.
- 6) Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, et al. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr* 1990; **150**: 66-68.
- 7) Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 1992; **151**: 215-217.
- 8) Howard FM Jr, Duane DD, Lambert EH, et al. Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann N Y Acad Sci* 1976; **274**: 596-607.
- 9) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. *内科* 1973; **31**: 1222-1226.
- 10) 大澤真木子. 重症筋無力症. 小児神経学の進歩第22集, 診断と治療社, 東京, 1993; p.127-140.
- 11) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; **43**: 428-435.
- 12) Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2013; **48**: 95-104.
- 13) Huang X, Li Y, Feng H, Chen P et al. Clinical Characteristics of Juvenile Myasthenia Gravis in Southern China. *Front Neurol* 2018; **9**: 77.
- 14) 野村芳子. 重症筋無力症. *日本臨牀* 2010; **68**: 39-44.
- 15) 平沢恭子, 大沢真木子, 新井ゆみ, ほか. 小児眼筋型重症筋無力症に対するメチルプレドニゾンパルス療法. *日本小児科学会雑誌* 1989; **93**: 1101-1107.
- 16) Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, et al. Frequent methylpredonisonone pulse therapy is a risk factor for steroid cataracts in children. *Pediatr Int* 2008; **50**: 541-545.
- 17) Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; **61**: 1652-1661.
- 18) Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005224.
- 19) Mertens HG, Hertel G, Reuther P, et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981; **377**: 691-699.
- 20) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998; **50**: 1778-1783.
- 21) Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 970-977.
- 22) Ishigaki K, Shishikura K, Murakami T, et al. Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis. *Brain Dev* 2009; **31**: 634-637.
- 23) Liu C, Gui M, Cao Y et al. Tacrolimus Improves Symptoms of Children With Myasthenia Gravis Refractory to Prednisone. *Pediatr Neurol* 2017; **77**: 42-47.
- 24) Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987; **316**: 719-724.
- 25) De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; **26**: 31-36.
- 26) Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr* 1992; **151**: 215-217.
- 27) Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 593-598.
- 28) Koul R, Al Futaisi A, Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature. *Pediatr Neurol* 2012; **47**: 209-212.
- 29) Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, et al. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 603-609.
- 30) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 976-986.

小児期発症 MG において血漿浄化療法，免疫グロブリン静注療法をどのように行うか

推奨

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

背景・目的

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

解説・エビデンス

IVIg に関する 2012 年の Cochrane レビューでは，7つの RCT のメタアナリシスの結果，IVIg は成人全身型 MG の急性増悪時に有効であり，血漿浄化療法やステロイドパルス療法に劣らないと結論した⁵⁾。ただし，IVIg とステロイドパルス療法に有意差はなく，MG の慢性経過への有効性は示されなかった。小児期発症 MG 例のみを対象としたエビデンスレベルの高い研究はないが，複数の記述研究で有効性が示されている^{1~4)}。このため，小児期発症 MG 例においては，成人に準じて判断を行う。安全性に関しては，血漿浄化療法と IVIg を比較した場合，IVIg は循環動態への影響が少なく，感染症や血液凝固異常の発生頻度は低く，副作用はより少ない^{6~8)}が，効果発現は血漿浄化療法よりやや遅い。IVIg の至適投与量に関しては，RCT で 1g/kg と 2g/kg で有意差がなく⁹⁾，まだ議論の余地があるが，小児期発症 MG 例にも 2g/kg の大量投与療法，すなわち 400mg/kg/日の 5 日間連続投与を行うのが標準的な方法である。副作用は，血液粘度亢進による心不全，深部静脈血栓症，腎不全にも留意すべきであるが，これらは糖尿病など基礎疾患を有することが多い成人での報告が多く，小児ではアナフィラキシーショック，頭痛，無菌性髄膜炎などの頻度が高い。IgA 欠損症には禁忌である。

血漿浄化療法の Cochrane レビューは 2002 年からアップデートがないが，4つの RCT を検討し，血漿浄化療法による長期的効果ならびに MG 症状の急性増悪時への短期効果の明らかな有

効性を証明するのに十分ではないと結論した¹⁰⁾。一方で、特に急性増悪時における血漿浄化療法の有効性を示す記述研究は多く認められる¹⁰⁾。小児期発症 MG 例における血漿浄化療法に関しては、IVIg と同様に小児に限局した研究はなく、症例報告などの記述研究にとどまり^{1, 2, 11~13)}、適応に関しては成人例に準じて判断する。小児においては、年長児を除き、通常は中心静脈によるライン確保が必要である。副作用は凝固異常、血圧低下、低アルブミン血症、低カルシウム血症があげられ、時に重篤となりうる。Mandawat らの大規模コホート研究では、血漿浄化療法はIVIg と比較し侵襲性が高いことから、高齢患者や呼吸・循環に重篤な合併症を有する患者においてIVIg を推奨している⁸⁾。同様に、幼小児における血漿浄化療法に関しては慎重な検討が必要である。

近年、小児発症 MG に限局して、維持療法としてのIVIg と血漿浄化療法の有効性を比較する報告があった¹⁴⁾。眼筋型、全身型両方を含む54名の小児に対し、2~3週ごとに維持療法としてIVIg と血漿浄化療法を行った。結果、全身型においてIVIg、血漿浄化療法ともに有効性が示されたが、IVIg (50%) より血漿浄化療法 (100%) のほうがより奏効率が高かった。ただし、IVIg は乳児から可能であったのに対し、血漿浄化療法は最年少が9歳と高かった。本邦では、小児における維持療法としてのIVIg は報告はほとんどなく、評価は不十分である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

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

文献

- 1) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 789-802.
- 2) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 423-431.
- 3) Herrmann DN, Carney PR, Wald JJ. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. *Pediatr Neurol* 1998; **18**: 63-66.
- 4) Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2000; **22**: 40-43.
- 5) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD002277.
- 6) Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999; **52**: 629-632.
- 7) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; **41**: 789-796.
- 8) Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; **68**: 797-805.
- 9) Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al; Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1689-1693.
- 10) Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275.
- 11) Snead OC 3rd, Benton JW, Dwyer D, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1980; **30**: 732-739.
- 12) Batocchi AP, Evoli A, Palmisani MT, et al. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. *Eur J Pediatr* 1990; **150**: 66-68.
- 13) Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromus-*

- cul Disord 1998; 8: 561-567.
- 14) Liew WK, Powell CA, Sloan SR, et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. JAMA Neurol 2014; 71: 575-580.

Clinical Question 8-4

8. 小児期発症 MG の基本情報と治療指針

小児期発症 MG において胸腺摘除術をどのように行うか

推奨

- 思春期前発症例は寛解率が高いため、胸腺摘除術よりも免疫抑制療法の優先度が高い (推奨提示 1C)。
- 思春期以後発症例のうち、全身型、AChR 抗体陽性、発症から時間の経っていない例では、胸腺摘除の効果が期待できる (推奨提示 1C)。
- 小児期発症 MG 眼筋型では、胸腺摘除術の有効性のエビデンスはなく、難治例に限定的に検討されるべきで、基本的に推奨しない (推奨提示 1C)。

背景・目的

成人 MG では、以前は胸腺腫の有無を問わず、胸腺摘除術を選択する方針があった。しかし、2014 年のガイドラインでは、2000 年に報告された大規模なメタアナリシス¹⁾の結果を受け、「非胸腺腫 MG 患者における胸腺摘除手術の有効性を示す根拠は明確でない。全身型の治療の一選択肢として推奨はできる。」という方針変更を示した。一方で、最近、非胸腺腫例に対する多施設共同による RCT が完了し、「非胸腺腫例においても胸腺摘除が有効である」ということが高いエビデンスレベルで示された²⁾。小児においては、特に思春期前は寛解率が高いこと^{3,4)}、早期の胸腺摘除により免疫異常をきたす可能性が示唆され⁵⁾、胸腺摘除術は積極的に行われていないが、思春期以後の小児においては有効性を示す報告が多い^{3,6~9)}。

解説・エビデンス

胸腺腫関連 MG では胸腺腫摘除は必須であるが、小児期発症 MG において胸腺腫合併は非常にまれである¹⁰⁾。小児期発症 MG 非胸腺腫例における胸腺摘除術の妥当性、有効性に関しては、古くから議論がなされている。数々の後ろ向き観察研究、後ろ向き比較研究で、小児における胸腺摘除後の寛解率増加が示されているが^{6~15)}、エビデンスレベルが十分でなく、まだ結論は出していない。

小児期発症 MG、特に思春期前における胸腺摘除術の問題点は大きく 2 つあり、ひとつは寛解率が高いこと^{2,3)}、もうひとつは早期の胸腺摘除による免疫機能異常などへの危惧である⁵⁾。Andrews らは 12~16 歳の寛解率 22% に対し、11 歳以前の寛解率は 45% と高く、思春期前の小児では胸腺摘除による寛解率の改善は明らかでないと結論した⁴⁾。

心臓手術のため、生後 3 ヶ月未満という早期に胸腺摘除を行った乳児例での T 細胞数低下が問題視され⁵⁾、早期の胸腺摘除の合併症としての免疫機能低下や悪性腫瘍合併が危惧された。しかし、この報告でも、T 細胞数は減少したものの、臨床的な免疫不全を生じたかどうかは不明であり、少なくとも 1 歳以上の胸腺摘除は免疫機能異常を生じないという報告¹⁶⁾もあり、現在

では否定的な見解が多い。また、胸腺摘除により増加すると懸念された悪性腫瘍合併も、胸腺摘除の有無と関係ないと結論されている^{12,16)}。つまり、思春期前症例においては、早期の胸腺摘除は危惧された合併症は生じないものの、もともと寛解率が高く、胸腺摘除によって寛解率を改善するエビデンスも十分ないことから、免疫抑制療法と比較し、胸腺摘除の優先度は低い。

一方、思春期以後の小児期発症 MG に関しては、発症後1年以内と早期の胸腺摘除が有効であった³⁾。小児期発症 MG の胸腺摘除に関するメタアナリシスでも、早期に胸腺摘除を行った思春期の小児の寛解率が有意に高かったと結論している⁴⁾。思春期以後の青年期においても、成人と比較して有意に高い寛解率を得たという報告がある¹⁵⁾。以上より、思春期以後の小児期発症 MG 例では、思春期前と比較して胸腺摘除の効果が期待できる。

胸腺摘除術の有効性に影響する因子としては、AChR 抗体陽性、非胸腺腫、発症からの期間が短いことが優位に働く。特に発症からの期間に関しては、できるだけ早期がよいとされ、遅くとも発症後2年以内に行うほうがよいという報告もある^{3,4,9,12,14,16)}。

眼筋型においては、胸腺摘除により眼筋型から全身型への移行を抑えられるわけではないと大規模な多施設研究で報告されたが¹⁷⁾、これに逆らう報告⁷⁾もあり、結論はついていない。近年、非胸腺腫・眼筋型への胸腺摘除術のメタアナリシスが行われ、非胸腺腫・眼筋型においても胸腺摘除は有効であると結論された¹⁸⁾。加えて、成人よりも小児期発症例の眼筋型においても胸腺摘除の有効性が高いとも報告しているが¹⁸⁾、エビデンスは決して高くなく、今後、大規模な多施設共同または RCT による検討が必要である。小児期発症 MG の眼筋型では、胸腺摘除術の有効性は否定できないものの、難治症例において非常に限定的に検討されるべきで、基本的に推奨しない。

術式に関しては、成人では内視鏡的手術の有効性が報告され、術式による寛解率の差はないという報告が相次いでいる¹⁹⁾。小児においても、これまでの比較検討論文では、内視鏡手術が胸骨切開法に劣らないとされている^{20~22)}。しかし、胸腺摘除は周辺組織も含み、完全摘出が目的である点からは、体格の小さな小児において、内視鏡的手術が胸骨切開と同等の効果が得られるかは疑問であり、今後も十分な検討が必要である。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

思春期前発症例は寛解率が高いため、胸腺摘除術の優先度は、免疫抑制療法より低い。思春期以後発症例のうち、全身型、AChR 抗体陽性、発症から時間の経っていない1年以内の例では、胸腺摘除の効果が期待できる。

文献

- 1) Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; **55**: 7-15.
- 2) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 259-268.
- 3) Andrews PI, Massey JM, Howard JF Jr, et al. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994; **44**: 1208-1214.
- 4) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 789-802.
- 5) Brearley S, Gentle TA, Baynham MJ, et al. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol* 1987; **70**: 322-327.

- 6) Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2013; **48**: 95-104.
- 7) Madenci AL, Li GZ, Weil BR, et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2017; **33**: 683-694.
- 8) Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, et al. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983; **13**: 504-510.
- 9) Adams C, Theodorescu D, Murphy EG, et al. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1990; **5**: 215-218.
- 10) Nikolic DM, Nikolic AV, Lavrnjic DV, et al. Childhood-onset myasthenia gravis with thymoma. *Pediatr Neurol* 2012; **46**: 329-331.
- 11) Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 1997; **244**: 515-520.
- 12) Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. *J Child Neurol* 2009; **24**: 454-459.
- 13) Hennessey IA, Long AM, Hughes I, et al. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int* 2011; **27**: 591-594.
- 14) Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 731-741.
- 15) Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, et al. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; **505**: 595-606.
- 16) Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 853-859.
- 17) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al; Study Group for Myasthenia Gravis in Japan. Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. *J Neurol Sci* 2004; **224**: 43-47.
- 18) Zhu K, Li J, Huang X, et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2017; **38**: 1753-1760.
- 19) Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 385-390.
- 20) Hartwich J, Tyagi S, Margaron F, et al. Robot-assisted thoracoscopic thymectomy for treating myasthenia gravis in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; **22**: 925-929.
- 21) Wagner AJ, Cortes RA, Strober J, et al. Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic vs open. *J Pediatr Surg* 2006; **41**: 50-54.
- 22) Goldstein SD, Culbertson NT, Garrett D, et al. Thymectomy for myasthenia gravis in children: a comparison of open and thoracoscopic approaches. *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 92-97.

小児期発症 MG において抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか

推奨

- 抗コリンエステラーゼ薬は、小児期発症 MG において眼筋型の第一選択薬であるが、対症療法に過ぎず、投与量、投与期間は必要最低限にする（推奨提示 1C）。
- 眼筋型は抗コリンエステラーゼ薬のみで寛解にいたる例もあるが、治療抵抗性の場合には速やかに免疫抑制薬（ステロイド）を導入する（推奨提示 1C）。
- 全身型では、初期から免疫抑制薬を導入し、抗コリンエステラーゼ薬は補助的な使用にとどめる（推奨提示 1C）。

背景・目的

抗コリンエステラーゼ薬は 1934 年に成人 MG への有効性を示した 1 例報告¹⁾以後、成人 MG と同様、小児期発症 MG においても有効とされているが、エビデンスの高い報告はない²⁻⁵⁾。眼筋型では、対症療法として抗コリンエステラーゼ薬投与のみで寛解する例もあるが、抗コリンエステラーゼ薬が無効である場合には速やかに免疫抑制薬を導入する³⁾。全身型では初期からステロイドをはじめとした免疫抑制薬を積極的に用いる必要があり、潜在性全身型では、抗コリンエステラーゼ薬の効果が不十分である例が多いことに留意し、免疫抑制薬導入の適切なタイミングを逃さないようにする^{6,7)}。抗コリンエステラーゼ薬はあくまでも対症療法であり、過剰投与によりコリン作動性クリーゼを起こすことがあるため、投与量、投与期間は必要最低限にすべきである。

解説・エビデンス

古くからその有用性が臨床的に確認されているために、エビデンスレベルの高い研究はない。2014 年 Cochrane レビューでも新しい報告のアップデートはなく、ネオスチグミン経鼻投与に関する小規模のクロスオーバー試験のみが検討されているに過ぎない⁸⁾。記述研究や日常臨床で、抗コリンエステラーゼ薬の効果は明らかなことから、成人 MG において第一選択薬とされているが、エビデンスには乏しい。同様に小児期発症 MG 例に限局した報告はないが、眼筋型においては第一選択薬である。眼筋型は、対症療法としての抗コリンエステラーゼ薬投与のみで寛解にいたる例もある一方で、潜在性全身型では抗コリンエステラーゼ薬の効果不十分な例が多いことが知られており⁶⁾、治療抵抗性の場合には、ステロイドなどの免疫抑制薬を、タイミングを逃さず導入する。免疫抑制薬を導入するタイミングに関する研究、報告はなく、各施設様々であるが、一般的には 2~3 ヶ月投与で無効な場合に、導入することが多い。全身型では初期からステロイドをはじめとした免疫抑制薬を積極的に用いる必要がある。

経口薬では、ピリドスチグミン臭化物（メスチノン®）、ジスチグミン臭化物（ウブレチド®）、アンペニウム塩化物（マイテラーゼ®）があるが、半減期が短いピリドスチグミン臭化物が小児には使用しやすい。初期量 0.5～1 mg/kg（最大 30～60 mg/回）を 4～6 時間ごとに投与し、数日ごとに臨床像をみて最低効果量を見極める⁴⁾。1 日最大投与可能量は、文献的には成人では 120 mg/回・3 時間ごととされるが⁹⁾、小児での最大量は定まっていない。7 mg/kg/日との記載もあるが⁴⁾、実際には小児で 3～4 mg/kg/日、成人でも 180 mg/日程度にとどめ、できるだけ必要最低量で維持するよう心がける。

副作用は、悪心、腹痛、下痢、発汗、流涎、縮瞳などのムスカリン作用、線維束攣縮、筋痙攣があり、過剰投与の場合には減量する。下痢症状が強いときには硫酸アトロピンと併用する。長期使用により、神経筋接合部の形態変化、筋萎縮、視神経萎縮を生じることがあり注意を要する。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

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

文献

- 1) Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934; 1200-1201.
- 2) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010; 17: 893-902.
- 3) Andrew PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 789-802.
- 4) Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. Muscle Nerve 2009; 39: 423-431.
- 5) Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2000; 2: 161-169.
- 6) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. 内科 1973; 31: 1222-1226.
- 7) 大澤真木子. 重症筋無力症. 小児神経学の進歩第 22 集, 診断と治療社, 東京, 1993; p.127-140.
- 8) Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2014; (10): CD006986.
- 9) Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. Pediatr Neurol 2013; 48: 95-104.

第3章 小児期発症 MG の治療

9. 小児期発症 MG の 病態ごとの治療指針

Clinical Question 9-1

9. 小児期発症 MG の病態ごとの治療指針

小児期発症眼筋型 MG をどのように治療するか

推奨

- 眼筋型 MG では通常抗コリンエステラーゼ薬にて治療を開始する (推奨提示 1C).
- 抗コリンエステラーゼ薬にて症状が改善しないときは、可及的速やかにステロイドを追加する (推奨提示 1C).

背景・目的

小児期発症 MG は臨床的には眼症状のみを呈することが多い^{1~11)}。眼症状のみで発症し、経過中も眼症状のみで経過するが、潜在性全身型が存在するのでその鑑別が必要である^{1~6)}。(CQ 8-1 に記したごとく、潜在性全身型は眼症状のみであるが、電気生理学的に四肢筋にて減衰現象を呈するものである。潜在性全身型の治療に関しては一部全身型に準ずるところがある¹²⁾。

解説・エビデンス

通常、ピリドスチグミン臭化物を少量から始め、適量まで漸増する。その量にて症状が消失している状態を維持する^{1~6)}。これで改善しない場合、または効果不十分の場合は経口ステロイドを開始する。プレドニゾロンを隔日投与とする。漸増法にて最高 2mg/kg/隔日が目安であるが、多くの場合 1~1.5mg/kg/隔日でよい^{1~6)}。純粋眼筋型は上記の治療にて完全寛解になることが多く他の免疫抑制薬を要する例はほぼない (経口ステロイド使用の実際に関しては CQ 8-2 も参照)。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

抗コリンエステラーゼ薬は対症療法であり眼筋型 MG は抗コリンエステラーゼ薬にて完全寛解にいたる症例もあるが、効果不十分な例に対してはステロイドを要する。抗コリンエステラーゼ薬を使用する際には副作用に注意する必要がある、漫然と大量に使用することは避ける。

文献

- 1) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症の治療. 薬物療法 1974; 7: 1667-1671.
- 2) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療. 最新医学 1991; 46: 2051-2056.
- 3) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察. 治療 1986; 68: 1359-1366.
- 4) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. Neuro-Ophthalmology 2007; 31: 201-205.
- 5) 野村芳子. 小児重症筋無力症. Clinical Neuroscience 2008; 26: 986-989.
- 6) 野村芳子. 小児重症筋無力症 Childhood Myasthenia gravis. 今日の小児治療指針, 第 15 版, 大関武彦ほか (総編集), 医学書院, 東京, 2012: p.650-651.
- 7) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: Myasthenia

- Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998: p.789-802.
- 8) Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 404101.
 - 9) Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol* 2007; **49**: 629-635.
 - 10) Nomura Y. Myasthenia gravis in children; issues and challenges. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2019; **10**: 96-104.
 - 11) Mansukhani SA, Bothun ED, Diehl NN, Mohny BG. Incidence and Ocular Features of Pediatric Myasthenias. *Am J Ophthalmol* 2019; **200**: 242-249.
 - 12) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. *内科* 1973; **31**: 1222-1226.

小児期発症潜在性全身型 MG をどのように治療するか

推奨

- 潜在性全身型の臨床症状は眼症状のみで、誘発筋電図にて上肢筋にて減衰現象を認めることにより純粹眼筋型と区別される。
- 免疫治療を積極的に行う (推奨提示 1C)。

背景・目的

潜在性全身型は本邦にて定義され臨床的に有用とされてきており、その治療法は基本的には全身型と同等の考え方が必要であるとされる。早期の適切な経口ステロイドにて完全寛解になりうる症例が多い¹⁻⁶⁾。

臨床的には眼症状のみであることから誘発筋電図を行わない場合、その鑑別ができない。したがって、純粹眼筋型と同様に抗コリンエステラーゼ薬のみで治療した場合、当初症状が軽減しても寛解までいたることが難しく、再燃することが多い¹⁻⁶⁾。ステロイド抵抗例、または副作用が出現した例にてカルシニューリン阻害薬が有効な場合がある⁷⁾。

本邦の小児期発症 MG、特に幼児期発症の MG は特異な HLA に関連している^{8,9)} が、なかでも潜在性全身型はユニークな HLA 型を示しており、その病態の特異性を示唆している¹⁰⁾。

解説・エビデンス

潜在性全身型も抗コリンエステラーゼ薬にて開始するが、多くの場合純粹眼筋型に比し反応がよくないので、ステロイドを投与する。投与の仕方は眼筋型と同じで、隔日投与、漸増法にて、比較的速やかに、反応をみつつ2ヵ月くらいの内に漸増し、適量にもってくる。最高2mg/kg/隔日であるが、通常1~1.5mg/kg で症状が消失する。その optimal dose を2~3ヵ月維持し、その後慎重に漸減する。臨床的に症状が消失した状態を確認し、2.5~5mg ずつ2~3ヵ月ごとに漸減する。15~20mg/日に達した時点で数ヵ月間維持し、以後も上記のように漸減する¹⁻⁶⁾。

ステロイドにて寛解に達しないときは他の免疫抑制薬に切り替える。タクロリムス0.05mg/kg を投与し、血中濃度を参考とし、投与量を調節する。最高量は成人例と同じ3mg/日である (経口ステロイド使用に関しては CQ 8-2 も参照)。

潜在性全身型では通常ここまでの治療にて症状が消失することが多いが、ステロイドの使い方により、また AChR 抗体値が異常に高値である場合、寛解にいたらないことがある。思春期以後は胸腺摘除術を考慮してもよいが、オプションである。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

潜在性全身型は臨床的には眼症状のみであるから電気生理学的検査による診断が必須である。抗コリンエステラーゼ薬にて治療を開始しても反応がよくない場合は速やかにステロイドを投与する。ステロイドの開始にあたり、初期増悪に注意が必要である。初期増悪は隔日で投与開始した場合2回目の翌日（すなわち開始4日後）に起こることが多い。ステロイドの副作用に注意が必要で、大量の長期投与は避けなくてはならない。しかし、減量が早すぎた場合は再燃も少なくなく、個々の患者により適切な投与法の検討が必須である。カルシニューリン阻害薬は小児における安全性は確立していない。

文献

- 1) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. 内科 1973; **31**: 1222-1226.
- 2) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察. 治療 1986; **68**: 1359-1366.
- 3) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. Neuro-Ophthalmology 2007; **31**: 201-205.
- 4) 野村芳子. 小児重症筋無力症. Clinical Neuroscience 2008; **26**: 986-989.
- 5) 野村芳子. 小児重症筋無力症. Childhood Myasthenia gravis. 今日の小児治療指針, 第15版, 大関武彦ほか(総編集), 医学書院, 東京, 2012: p.650-651.
- 6) Nomura Y. Myasthenia gravis in children; issues and challenges. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2019; **10**: 96-104.
- 7) 吉川陽子, 石垣景子, 宍倉啓子, ほか. 難治性の眼症状に対し tacrolimus の夕食前内服が有効であった潜在性全身型重症筋無力症の幼児2例. 脳と発達 2013; **45**: 318-322.
- 8) Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, et al. HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. 1990; **86**: 392-399.
- 9) Nomura Y, Ehara M, Matsuki K, et al. HLA haplotype in myasthenia gravis (MG) of Japanese children: correlative studies between MG patients and their normal siblings and parents. Ann N Y Acad Sci 1993; **681**: 581-583.
- 10) Shinomiya N, Nomura Y, Segawa M. A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan. Clin Immunol 2004; **110**: 154-158.

小児期発症全身型 MG をどのように治療するか

推奨

- 全身型の場合、ステロイドから開始する (推奨提示 1C)。
- ステロイドの効果が不十分なときは、他の免疫抑制薬を追加する (推奨提示 1C)。
- ステロイドおよび免疫抑制薬に抵抗する場合で、思春期の患者では胸腺摘除術もひとつのオプションである (推奨提示 2C)。

背景・目的

小児期発症 MG は成人に比し全身型 MG の頻度は比較的少ない^{1~10)}。しかし、小児の場合は訴えがないことが多いため軽度の全身症状が見逃されることが少なくないので、病歴の取り方、神経症状の取り方に注意を要する。まれであるが全身症状が慢性に遷延するために MG の診断まで時間がかかり、適切な治療が遅れることがあるので診断には MG の可能性をまず頭に浮かべる必要がある⁵⁾。

解説・エビデンス

ステロイドの投与は少量から開始し、症状の変化をみつつ、比較的速やか(できるだけ1~2ヵ月以内)に漸増し、適量までもってくる。最高量は3mg/kg/隔日とされるが、多くはそこまで要しないことが多い。最高量の維持は2~3週間とし、その後1週間毎くらいに漸減し、1ヵ月くらいにて1~2mg/kg/隔日までもってくる。以後は潜在性全身型の場合と同様に維持、漸減する(経口ステロイド使用に関してはCQ8-2も参照)。

近年ステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法(IVIg)が小児でも使用されることがあるが、個別の症例の経験のみであり、一定の見解はない。ステロイドの効果が無い場合、免疫抑制薬(タクロリムスまたは他の免疫抑制薬)の適応となる^{9~12)}。

思春期以降の患者では胸腺摘除術を考慮することもオプションである^{5~8, 10~14)}。思春期以後の発症で、AChR抗体が高値である場合、および胸腺の拡大が画像上疑われる場合はステロイドに抵抗することが多く、比較的早期に胸腺摘除術の適応となる。この年齢での胸腺摘除術は免疫系に影響を与える可能性があるが十分なエビデンスはない。

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

ステロイドの開始にあたり、初期増悪に注意が必要である。初期増悪は隔日で投与開始した場合2回目の翌日(すなわち開始4日後)に起こることが多い。ステロイドの副作用に注意が必要で、大量の長期投与は避けなくてはならない。しかし、減量が早すぎた場合は再燃も少なく、個々の患者により適切な投与法の検討が必須である。カルシニューリン阻害薬は小児に

おける安全性は確立していない。

文献

- 1) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型. 内科 1973; **31**: 1222-1226.
- 2) 瀬川昌也. 重症筋無力症の治療—発症年齢からみた考察. 治療 1986; **68**: 1359-1366.
- 3) 野村芳子. 小児重症筋無力症 Childhood Myasthenia gravis. 今日の小児治療指針, 第 15 版, 大関武彦ほか (総編集), 医学書院, 東京, 2012: p.650-651.
- 4) 野村芳子. 小児の重症筋無力症 myasthenia gravis (MG) in children. 今日の治療指針 私はこう治療している, 山口 徹ほか (総編集), 医学書院, 東京, 2012: p.1195-1196.
- 5) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, et al. Childhood myasthenia gravis in Japan: clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. Neuro-Ophthalmology 2007; **31**: 201-205.
- 6) Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. In: Myasthenia Gravis and Related Diseases Disorders of the Neuromuscular Junction, David P. Richman (ed), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 841, 1998: p.789-802.
- 7) Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. Autoimmune Dis 2011; **2011**: 404101.
- 8) Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. Dev Med Child Neurol 2007; **49**: 629-635.
- 9) Popperud TH, Boldingh MI, Rasmussen M, Kerty E. Juvenile myasthenia gravis in Norway: Clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort. Eur J Paediatr Neurol, 2017; **21**: 707-714.
- 10) Nomura Y. Myasthenia gravis in children; issues and challenges. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2019; **10**: 96-104.
- 11) Ishigaki K, Shishikura K, Murakami T, et al. Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis. Brain Dev 2009; **31**: 634-637.
- 12) Kakisaka Y, Haginoya K, Yokoyama H, et al. Successful treatment of a 2-year-old girl with intractable myasthenia gravis using tacrolimus. Brain Dev 2006; **28**: 534-536.
- 13) Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1998; **841**: 731-741.
- 14) Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. Curr Opin Neurol 2010; **23**: 536-540.

Clinical Question 9-4

9. 小児期発症 MG の病態ごとの治療指針

小児期発症 MG の視機能維持をどうするか

推奨

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

背景・目的

小児の MG は眼症状が多く、視力に関して十分な注意が必要である。視力の発達過程において視覚入力が不十分であると、そのために弱視または両眼視機能の障害をきたしやすい¹⁻⁶⁾。すなわち、小児期発症 MG で、特に 3 歳前に眼瞼下垂が瞳孔の 1/2 以上を覆う場合、および外斜視の目には廃用性弱視が出現することが少なくない。また、両眼視機能が障害される。したがって、弱視発症、両眼視機能の予防ならびに治療は小児期発症 MG 例をみていくうえで重要な問題となる¹⁻⁶⁾。定期的眼科併診を勧めることが望ましい。

解説・エビデンス

対処の仕方は、非罹患側の目を遮閉し、罹患側の視機能訓練を行う。また、眼科にて両眼視機能維持の指導、訓練を行ってもらう必要がある。小沢ら¹⁾は 14 例の小児眼筋型症例に 1 日あるいは半日の健眼遮蔽を施行し、12 例に急速な視力の回復をみている。回復の悪い 2 例はいずれも年長になってから治療を開始したもので、有効例の治療開始年齢は 2 歳 8 ヶ月～6 歳 2 ヶ月、平均 4 歳 2 ヶ月であった。したがって、疾患の治療初期より視力の測定を定期的に行い弱視の発症を予防することが大切である。

一方、斜視が長期間続くことにより両眼視機能が失われることがある。ヒトの両眼視機能が完成するのは 6 歳頃までであるので、それ以前に発症した症例では機能が失われないうちに斜視の手術を行う必要がある⁷⁾。ただし、MG の病態がまだ変動しているとき、また、手術侵襲により眼瞼下垂が増悪することが経験されるので、適応の決定には注意を要する。

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

[推奨を臨床に用いる際の注意点]

本邦の MG の発症は 3 歳前に多く眼症状が多いので、治療開始と同時に眼科的フォローを行うことが望ましい。視機能訓練として正常の目を遮蔽することは患者にとっては苦痛であり、施行の仕方に工夫を要する。たとえば、患児が好むテレビなどを見せながら短時間ずつ回数を重ねるのも一法である。

文献

- 1) 小沢哲磨, 佐藤好彦, ほか. 重症筋無力症による弱視患者の治療. 厚生省重症筋無力症研究班 昭和 50 年度研究報告書, 1976: p.130.
- 2) Ellenhorn N, Lucchese N, Greenwald M. Juvenile myasthenia gravis and amblyopia. Am J Ophthalmol 1986; **101**: 214-217.
- 3) 瀬川昌也. 小児期重症筋無力症—診断・病型・治療. 最新医学 1991; **46**: 2051-2056.
- 4) Emoto Y, Emoto H, Fujie W, et al. Prolonged constant eye misalignment leads to failure to develop binocular vision in childhood ocular myasthenia gravis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2009; **46**: 358-361.
- 5) 佐々木優子, 小林順子, 神部友香, 浜野晋一郎. 小児重症筋無力症における眼科所見の特徴. 日本視能訓練士協会誌 2016; **45**: 167-172.
- 6) 松尾純子, 菅澤 淳, 西川優子, ほか. 5 歳以下発症の小児重症筋無力症の 4 症例. 臨床眼科 2016; **70**: 1245-1249.
- 7) Peragallo JH, Velez FG, Demer JL, Pineles SL. Long-term follow-up of strabismus surgery for patients with ocular myasthenia gravis. J Neuroophthalmol 2013; **33**: 40-44.

小児期から成人期への transition はどうするか

回答

- 小児期発症の神経・精神疾患の患者が成人年齢に達した際、その診療の継続がスムーズに行われることが重要である。
- 上記の目的の達成のために、患者、担当医の考え、担当科の現状が考慮される必要がある。これらにつき具体的なコミュニケーションが必要である。
- 患者教育について、小児期ではまず保護者に説明することが多いが、思春期以降では患者本人にも十分に説明をすることが大切である。具体的には、予防接種が行われているか、女子の場合、将来の妊娠についての指導を行っておくことを理解してもらう。
- 医療費公費負担について小児慢性特定疾患から指定難病への移行手続きについて周知しておくことを理解してもらう。

背景・目的

多くの小児期発症の神経・精神疾患は慢性の経過をとることが多く、その治療、経過観察が成人年齢まで継続することが多い。その場合、当初担当の小児神経科から脳神経内科に担当が変わる。また、‘生涯神経学’という考えで継続的にフォローする考えもある。いずれの場合も継続性が不可欠である。具体的にその疾患の特徴も考慮される必要がある。これらを背景に transition がスムーズに行われる必要がある。

解説・エビデンス

Transition に際して、患者の考え、希望がまず考慮される必要がある。担当医の考えも検討される必要がある。また、施設側の対応・受け入れに關するルールも課題となることもある。現実的にはこれらの条件が必ずしも一定ではない。

文献

- 1) Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37: 141-149.
- 2) Segawa M. The Changing Roles of Pediatric Neurologists in Japan, In: Neurology and Public Health in Japan (Proceeding of the Congress on Neurology and Public Health in Japan, 26-28 September 1995), Kondo K. et al (eds), WHO, Geneva, 1997; p.125-129.
- 3) 瀬川昌也. 小児神経学の目的と役割. 脳と発達 2001; 33: 2.
- 4) 野村芳子. 小児神経学クリニックにおける現状と課題. 特集 第 46 回日本小児神経学会総会 シンポジウム II : 小児神経科専門医とキャリアオーバー. 脳と発達 2005; 37: 231-238.
- 5) 瀬川昌也. 神経疾患のキャリアオーバー. 特集: 小児神経・精神疾患臨床のトランジション. 日本臨牀 2010; 68: 7-12.
- 6) 野村芳子. 重症筋無力症. 特集: 小児神経・精神疾患臨床のトランジション. 日本臨牀 2010; 68: 39-44.

第 4 章

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)

10. LEMS の基本情報

Clinical Question 10-1

10. LEMS の基本情報

LEMS の病因は何か

回答

- LEMS は、50%以上に悪性腫瘍、主に小細胞肺癌を合併する傍腫瘍性神経症候群である。
- LEMS 患者の約 90%に、神経終末の活性帯に局在する P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (VGCC) 抗原に対する自己抗体が生じ、その結果、神経筋接合部と自律神経の刺激伝達が障害される自己免疫疾患でもある。
- 2022 年現在、病因としてその病原性が認められている自己抗体は、P/Q 型 VGCC 抗体である。

背景・目的

ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) は、癌合併の有無にかかわらず、シナプス前終末の活性帯からのアセチルコリン放出障害により、四肢の筋力低下と腱反射低下、および、自律神経症状を呈する神経筋接合部・自律神経の自己免疫疾患である¹⁻³⁾。

LEMS 研究の歴史は、1953 年、英国の Anderson らが進行性筋力低下を主訴とした小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma : SCLC) 症例を報告したことに始まる⁴⁾。1957 年、米国の Eaton と Lambert は、悪性腫瘍と関連する神経筋接合部異常を持つ 6 名の患者が MG の電気生理学的特徴と異なる所見を呈することを報告し⁵⁾、以後、Eaton-Lambert 症候群と呼ばれた。神経筋接合部異常の原因として、悪性腫瘍に対する免疫反応で生じる自己抗体が検討され、傍腫瘍性神経症候群の概念に発展した⁶⁾。

1980 年代には、LEMS の研究に関して大きな進歩が 2 つあった。ひとつは、病因として自己抗体説の提唱である。1981 年に英国の Lang らが、LEMS 患者免疫グロブリン G (immunoglobulin G : IgG) をマウスに投与し、横隔膜活動電位が低下することを証明し、受動免疫に成功した⁷⁾。翌年、Newsom-Davis は、LEMS 患者の神経症状が血漿交換によって改善することを報告し、その論文のなかで、これまでの Lambert の功績を称え、Lambert-Eaton 筋無力症候群と呼ぶことを提唱した⁸⁾。彼らは、LEMS IgG が培養ヒト小細胞癌株における K^+ 誘導 $45Ca^{2+}$ フラックスを有意に減少させることを報告し、腫瘍の電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channels : VGCCs) に対して生じた自己抗体が運動神経終末の VGCCs に交差反応して LEMS を引き起こす可能性を示した⁹⁾。その作用機序は、補体介在性膜破壊ではなく、cross linking VGCC down-regulation 仮説を提唱した¹⁰⁻¹²⁾。さらに、Newsom-Davis らの英国グループはメイヨークリニックとの共同研究により、LEMS 患者の責任病巣が神経終末の活性帯であることを、凍結切断法を用いて示した¹³⁾。これらの研究結果により、LEMS 患者では、神経終末部の活性帯に局在する VGCCs に対する自己抗体が関与していることが明らかになった。

もうひとつの進歩は、LEMS の神経症状として自律神経症状が認知されたことである。自律

神経症状を有する LEMS 患者の症例報告に始まり^{14,15)}、コホート研究で、自律神経症状のなかでドライマウスが最も頻度が高い自律神経症状であることが報告された^{16,17)}。その後、LEMS 患者の IgG を用いた動物への受動免疫により、自律神経症状も LEMS の神経症状であることが証明された^{18,19)}。

1990 年代には、病原性自己抗体の測定法が開発され、1995 年、貝毒の ω -conotoxin MVIIC を用いた P/Q 型 VGCC 抗体測定法が報告された^{20,21)}。その後の 25 年間で、この測定法が LEMS 診断の標準となり、コホート研究²²⁻²⁵⁾がなされ、LEMS の臨床像が詳細に解明された (CQ 10-3 を参照)。ここでは、病因に関する研究に焦点を当てて解説した。

解説・エビデンス

1) LEMS と神経内分泌癌

症例集積研究は、1988 年、英国の O'Neill らの報告に始まる¹⁶⁾。この報告では、LEMS 患者 50 名のうち 25 名が悪性腫瘍 (25 例中 21 例が小細胞肺癌) を合併していた。その後の悪性腫瘍合併率は、本邦 (2002 年, $n=110$) で 61%²²⁾、オランダ (2008 年, $n=97$) で 54%²³⁾、そして、中国 (2019 年, $n=50$) で 46%²⁴⁾ と報告されている。これらの 3 つ報告の悪性腫瘍は、全例が小細胞肺癌であった。これらと O'Neill らの報告と合計すると、LEMS における悪性腫瘍と小細胞肺癌の合併率は、それぞれ 54.4% (307 例中 167), 53.1% (307 例中 163) であった。以上の結果と後述する自己抗体の結果より、LEMS の 50% 以上は小細胞肺癌などの悪性腫瘍を合併しそのほとんどで P/Q 型 VGCC 抗体が陽性である。残りが悪性腫瘍非合併群でその多くは自己抗体が認められる自己免疫性と推察されている。一方、小細胞肺癌の方から LEMS 発症をみると、前向きコホート研究から、小細胞肺癌の約 3% にしか LEMS を合併しないと報告されている²⁵⁾。近年、メルケル細胞癌などの神経内分泌癌を合併した LEMS の症例報告が注目されている²⁶⁻³⁰⁾。メルケル細胞癌は皮膚の神経内分泌癌とも呼ばれ、神経内分泌マーカーであるクロモグラニン A、シナプトフィジ、および CD56 などの発現を証明する免疫染色が診断に用いられる。メルケル細胞癌は、これらの神経内分泌マーカーに加えて、P/Q 型 VGCC 蛋白質を発現することが推測される。小細胞肺癌も、肺に発生する神経内分泌癌に属する。LEMS 患者では、肺に生じる小細胞癌が最も頻度が高く、その発癌の過程で P/Q 型 VGCC 蛋白質を発現しやすいことが考察される。

2) P/Q 型 VGCC 抗体の臨床意義

1995 年 Motomura ら²⁰⁾ と Lennon ら²¹⁾ は、イモ貝の神経毒である ω -conotoxin MVIIC を用いた P/Q 型 VGCC 抗体測定法を報告した。それぞれの論文で、85% と 95% という陽性率と特異性の高い自己抗体測定結果を報告した。他の VGCCs として N 型 VGCC や L 型 VGCC 抗体が報告されたが、その陽性率は低く、N 型 VGCC 抗体の陽性率は 30~50%^{21,31,32)}、L 型はさらに低い結果であった³²⁾。VGCC 抗体以外の自己抗体としては、synaptotagmin 抗体^{33,34)}、muscarinic AChR 抗体³⁵⁾、そして SOX1³⁶⁾ などが報告された。これらの測定法の陽性率が、P/Q 型 VGCC 抗体測定法の結果を上回ることにはなかった。一方、Zalewski らのメイヨークリニックの米国グループは、筋無力症候群を伴わない腫瘍随伴神経学的自己免疫の評価でみつかった VGCC 抗体を有する 236 人の患者を検討した。その結果、脳症、運動失調、ミエロパチー、ニューロパチー、神経筋接合部障害、ミオパチーなどの神経疾患の 3.4%、健康な対照群の 1.7%、神経

学的に無症候性の肺癌対照群の4%で、低い抗体価で陽性であった。結論として、VGCC抗体血清陽性患者ではその表現型と癌型は多様で、特に中程度および低い抗体価では、結果を慎重に解釈すべきとした³⁷⁾。この結果は、P/Q型VGCCsが、神経筋接合部だけでなく、自律神経系、および小脳などに分布していることを反映していると考えられる。以上、自己抗体検索からは、P/Q型VGCC抗体が病因の第一候補と考察される。

3) P/Q型VGCCsはLEMSの標的抗原か

基礎研究の立場から、VGCCsは、電気生理学的に5種類(L, N, P/Q, R, T)、遺伝子レベルでは10種類に分類される³⁸⁾。哺乳動物骨格筋支配運動神経終末からのACh放出はP/Q型VGCC阻害薬では阻害されるが、N型VGCCやL型VGCC阻害薬では影響を受けないことが知られている³⁹⁾。さらには、P/Q型VGCCsを含むニューロン細胞を用いた研究結果は、LEMS患者IgGがP/Q型VGCCsに作用することによって神経伝達物質の放出を阻害するという直接的な証拠が証明された^{40, 41)}。このような基礎研究も、「P/Q型VGCC抗体がLEMSの病原性自己抗体である」という仮説を支持している。一方、ペプチドやリコンビナントを用いたVGCCsやsynaptotagminなどの蛋白質による免疫動物モデルは報告されているが^{42, 43)}、精製P/Q型VGCCs蛋白質を免疫することによる動物LEMSモデルは成功していないため、LEMSにおける病原性については検討の余地が残る。

文献

- 1) Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 2018; **36**: 379-394.
- 2) Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2016; **7**: 238-245.
- 3) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. P/Q型カルシウムチャンネル抗体とランバート・イートン筋無力症候群. *BRAIN and NERVE* 2018; **70**: 341-355.
- 4) Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia: prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet* 1953; **265**: 1291-1293.
- 5) Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 1957; **163**: 1117-1124.
- 6) Vincent A, Lang B, Newsom-Davis J. Autoimmunity to the voltage-gated calcium channel underlies the Lambert-Eaton myasthenic syndrome, a paraneoplastic disorder. *Trends Neurosci* 1989; **12**: 496-502.
- 7) Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981; **2**: 224-226.
- 8) Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982; **5**: S17-S20.
- 9) Roberts A, Perera S, Lang B, et al. Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits 45Ca^{2+} flux in a human small cell carcinoma line. *Nature* 1985; **317**: 737-739.
- 10) Prior C, Lang B, Wray D, Newsom-Davis J. Action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG at mouse motor nerve terminals. *Ann Neurol* 1985; **17**: 587-592.
- 11) Lang B, Newsom-Davis J, Peers C, et al. The effect of myasthenic syndrome antibody on presynaptic calcium channels in the mouse. *J Physiol* 1987; **390**: 257-270.
- 12) Peers C, Johnston I, Lang B, Wray D. Cross-linking of presynaptic calcium channels: a mechanism of action for Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies at the mouse neuromuscular junction. *Neurosci Lett* 1993; **153**: 45-48.
- 13) Fukunaga H, Engel AG, Lang B, et al. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; **80**: 7636-7640.
- 14) Heath JP, Ewing DJ, Cull RE. Abnormalities of autonomic function in the Lambert Eaton myasthenic syn-

- drome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 436-439.
- 15) Khurana RK, Koski CL, Mayer RF. Autonomic dysfunction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1988; **85**: 77-86.
 - 16) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111** (Pt 3): 577-596.
 - 17) O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998; **50**: 88-93.
 - 18) Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis J. Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* 1997; **42**: 147-156.
 - 19) Houzen H, Hattori Y, Kanno M, et al. Functional evaluation of inhibition of autonomic transmitter release by autoantibody from Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998; **43**: 677-680.
 - 20) Motomura M, Johnston I, Lang B, et al. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; **58**: 85-87.
 - 21) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1467-1474.
 - 22) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
 - 23) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
 - 24) Liu Y, Xi J, Zhou L, et al. Clinical characteristics and long term follow-up of Lambert-Eaton myasthenia syndrome in patients with and without small cell lung cancer. *J Clin Neurosci* 2019; **65**: 41-45.
 - 25) Payne M, Bradbury P, Lang B, et al. Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; **5**: 34-38.
 - 26) Siau RT, Morris A, Karoo RO. Surgery results in complete cure of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014; **67**: e162-e164.
 - 27) Simmons DB, Duginski TM, McClean JC, et al. Lambert-eaton myasthenic syndrome and merkel cell carcinoma. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 325-326.
 - 28) Pavolucci L, Giannini G, Giannoccaro MP, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and lambert-eaton myasthenia in a patient with merkel cell carcinoma and voltage-gated calcium channel antibodies. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 998-1000.
 - 29) Takasugi J, Shimamura M, Koda T, et al. A case of paraneoplastic cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with neuroendocrine carcinoma of the oropharynx. *Intern Med* 2018; **57**: 587-590.
 - 30) Nguyen ND, Simmons DB, Bersabe AR, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and merkel cell carcinoma. *Cutis* 2019; **103**: E19-E23.
 - 31) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997; **147**: 35-42.
 - 32) el Far O, Marqu  ze B, Leveque C, et al. Antigens associated with N- and L-type calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurochem* 1995; **64**: 1696-1702.
 - 33) Takamori M, Takahashi M, Yasukawa Y, et al. Antibodies to recombinant synaptotagmin and calcium channel subtypes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1995; **133**: 95-101.
 - 34) Hajela RK, Atchison WD. The proteins synaptotagmin and syntaxin are not general targets of Lambert-Eaton myasthenic syndrome autoantibody. *J Neurochem* 1995; **64**: 1245-1251.
 - 35) Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H. Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 1230-1235.
 - 36) Berger B, Dersch R, Ruthardt E, et al. Prevalence of anti-SOX1 reactivity in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 2016; **369**: 342-346.
 - 37) Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH, et al. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 220-227.
 - 38) Catterall WA. Signaling complexes of voltage-gated sodium and calcium channels. *Neurosci Lett* 2010; **486**: 107-116.
 - 39) Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 2015; **67**: 821-870.
 - 40) Pinto A, Gillard S, Moss F, et al. Human autoantibodies specific for the alpha1A calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium currents in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 8328-8333.
 - 41) Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via

- P/Q Ca^{2+} channels. *Neurology* 2015; **84**: 575-579.
- 42) Takamori M, Hamada T, Komai K, et al. Synaptotagmin can cause an immune-mediated model of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in rats. *Ann Neurol* 1994; **35**: 74-80.
 - 43) Takamori M, Iwasa K, Komai K. Antigenic sites of the voltage-gated calcium channel in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 625-635.

Clinical Question 10-2

10. LEMS の基本情報

LEMS の診断はどのように行うか

回答

- LEMS の診断基準 2022 を提示した。
- LEMS 症状があり、LEMS に特異的な反復刺激試験異常のすべてが証明されれば診断できる。
- LEMS 症状があり、LEMS に特異的な反復刺激試験異常の一部と P/Q 型カルシウムチャネル抗体が証明されれば診断できる。

背景・目的

LEMS の診断は症状、反復刺激試験の異常、病源性自己抗体から行われる。LEMS は傍腫瘍性神経症候群の代表的疾患であるが、LEMS の約 40% には癌の合併がみられない¹⁾。LEMS の症状は神経筋接合部障害に起因する神経筋症状と自律神経症状に大別される。LEMS の反復刺激試験では複数の異常所見がみられるが、それぞれ正常・異常を判別する波形やカットオフ値の設定が重要となる。LEMS では病源性自己抗体として P/Q 型カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel : VGCC) 抗体が高率に検出される。しかしながら、MG の診断における AChR 抗体や MuSK 抗体と比較して、診断上に重要性は低い (CQ 3-1 参照)。なぜならば、P/Q 型 VGCC 抗体は必ずしも LEMS だけに検出される特異的自己抗体ではないからである。実際、小細胞肺癌患者の一部には、P/Q 型 VGCC 抗体が陽性で LEMS ではない症例が存在する。つまり、担癌患者で筋力低下と腱反射低下がみられ、P/Q 型 VGCC 抗体が陽性であった場合に LEMS と誤診される可能性がある。したがって、LEMS の診断には反復刺激試験の異常を証明することが必須である。

解説・エビデンス

LEMS 診断基準 2022 は MG 診断基準 2022 と同様に “false negative” を少なくするように配慮して作成された。A の症状には、過去の国内外の臨床統計から LEMS で高率にみられる 3 症状を取り上げた。B の反復刺激試験の異常には 3 つの異常所見をあげ、診断率を上げるため、B(3) の漸増現象を最重要所見とした。C の病源性自己抗体として P/Q 型 VGCC 抗体を取り上げたが、MG 診断基準 2022 と異なり、反復刺激試験の異常を補完する診断項目にとどめた。以上のように、LEMS 診断基準 2022 は、本ガイドラインの基本方針である “false negative” を少なくするように配慮しながら作成されている (表 1)。

診断基準の各項目について以下に説明を加える。

①症状

四肢近位筋の筋力低下、腱反射低下、自律神経症状の 3 項目を採用した。四肢筋力低下は近位筋から遠位筋へ、下肢から上肢へ進展することが多く、90% 以上の症例で下肢筋力低下がみ

表1 LEMS 診断基準 2022

A. 症状
(1) 四肢近位筋の筋力低下 (2) 腱反射低下 (3) 自律神経症状
B. 反復刺激試験の異常
(1) 1 発目の複合筋活動電位の振幅低下 (2) 低頻度刺激 (2～5Hz) で 10%以上の漸減現象 (3) 高頻度刺激 (20～50Hz) あるいは 10 秒間の最大随意収縮後に 60%以上の漸増現象
C. 病理性自己抗体
P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体
D. 判定
以下の場合, LEMS と診断する. A のうち (1) を含む 2 項目以上があり, B の 3 項目がすべて認められる. A のうち (1) を含む 2 項目以上があり, B のうち (3) を含む 2 項目以上を満たし, C が陽性.

(注) B, C については本文を参照

られる。MG と比較して眼症状の出現は低率で²⁻⁴⁾、眼症状や球症状の合併率は病期によって異なる¹⁾。腱反射低下は 85～92% の症例でみられるとする報告がある一方、必ずしも高感度ではないとする報告もある¹⁾。反復運動による筋力の増強や腱反射の運動後増強 (post-exercise facilitation) は LEMS に特徴的な所見と考えられるが、統計的には 40～50% の症例でしかみられない¹⁾。自律神経症状としては、口渇が最も高頻度で、膀胱直腸障害、勃起障害、眼の調節障害などがある。欧米の LEMS では自律神経症状が高率に合併するが、本邦では自律神経症状の合併が 37% と比較的低頻度である¹⁾。

②反復刺激試験

反復刺激試験の異常として、1 発目の複合筋活動電位の振幅低下、低頻度刺激 (2～5Hz) で 10%以上の漸減現象、高頻度刺激 (20～50Hz) あるいは 10 秒間の最大随意収縮後に 60%以上の漸増現象の 3 項目を採用した。LEMS の反復刺激試験は MG と異なり、遠位筋を被検筋としても感度は低下しない。このため、一般には固定しやすい小指外転筋などの手内在筋を被検筋として行う⁵⁾。

低頻度 (2～5Hz) の反復刺激試験における減衰率は、第 1 刺激における複合筋活動電位 (compound muscle action potential : CMAP) の振幅に対する、後続する CMAP のうちの最小振幅の比率 (%) で表現する。通常、刺激頻度 3Hz で 10 回の電気刺激を行い、減衰率が 10%以上になった場合を異常とする。3Hz の刺激では 4 あるいは 5 発目でアセチルコリンの放出量が最低になるため、1 発目に対する 4 あるいは 5 発目の比率を減衰率と定義する。図 1 に LEMS 患者の尺骨神経刺激、小指外転筋記録による反復刺激試験の結果を示す。1 発目に比べて 2 発目以降は減衰し、5 発目が最小振幅 (減衰率 25%) で、1 発目から直線的に CMAP が低下している (progressive decrement pattern)。この直線的な漸減パターンは MG における U-型 (あるいは J-型) 漸減パターンと対比され、LEMS に特徴的とされている⁶⁾。

LEMS の電気生理学的な漸増現象は、高頻度 (20～50Hz) の電気刺激でも、10 秒間の最大随意収縮後 (post-exercise stimulation) でも記録することができる。しかしながら、高頻度刺激は強い痛みを伴うため、現在では 10 秒間の最大随意収縮後の CMAP の増大を記録すること (post-exercise facilitation : PEF) が推奨されている⁷⁾。PEF は非常に高感度で (84～96%)、特異度が

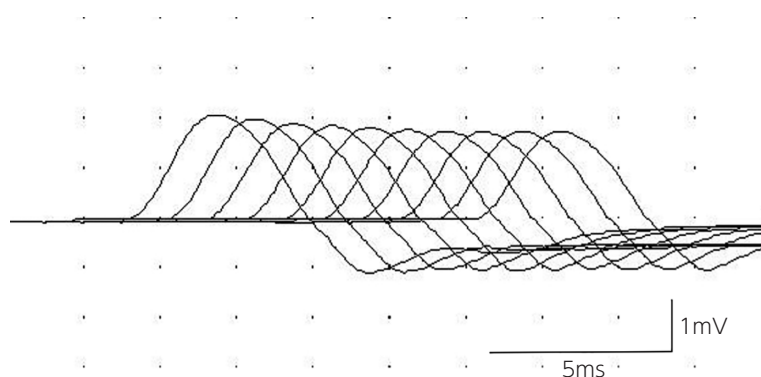


図1 LEMS 症例の小指外転筋で施行した 3Hz の低頻度反復刺激試験
第 1 刺激における CMAP が直線的に 10%以上減衰している。

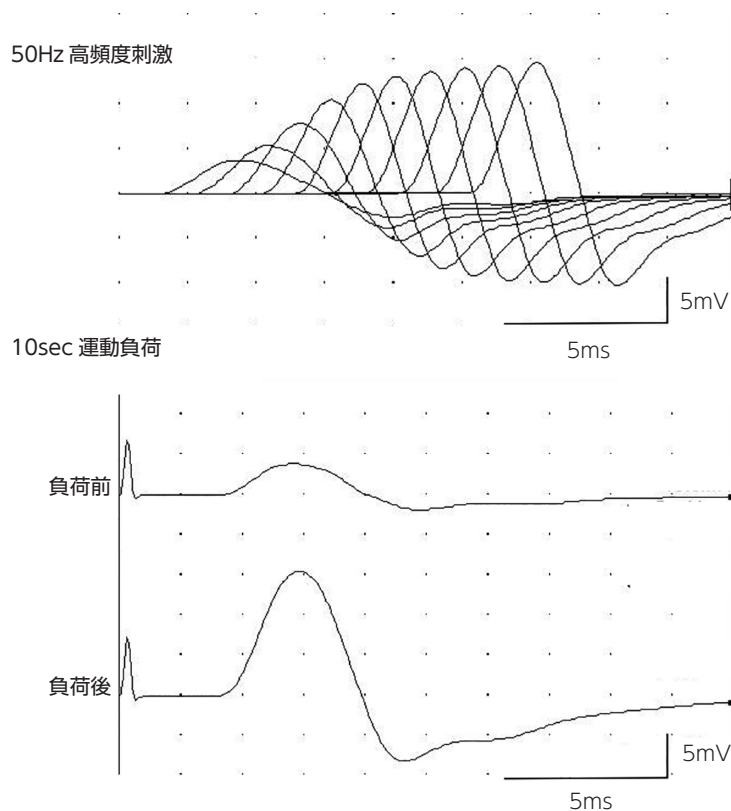


図2 LEMS 症例の小指外転筋で施行した 50Hz の高頻度反復刺激試験と 10 秒間の運動負荷試験

50Hz の高頻度刺激では 250%の CMAP 増大, 10 秒間の運動負荷では 300%の CMAP 増大がみられる。

100%と報告されている¹⁾。増大率のカットオフ値を 100%ではなく、60%とすることで、特異度が 99%に保たれたまま感度が 97%に上昇する (図 2)⁸⁾。

③病原性自己抗体

P/Q型 VGCCは運動神経終末、自律神経、小脳分子層など神経系に広く分布していることが知られている⁹⁻¹¹⁾。メイヨークリニックにおいて抗VGCC抗体陽性患者236人の腫瘍随伴神経症状を調べたところ、筋無力症候群以外に脳症、小脳失調、脊髄症、ミオパチーなど多岐にわたっていた¹²⁾。肺小細胞癌に合併するLEMSではほぼ100%検出されると考えられているが、逆にP/Q型VGCC抗体陽性で臨床症状がLEMSに合致しない病態も存在する¹³⁾。このため神経症状があってもP/Q型VGCC抗体陽性でもLEMSと診断するためには、反復刺激試験によって神経筋接合部障害を証明する必要がある。なお、2021年9月にLEMSの診断補助を目的としたRIA法によるP/Q型VGCC抗体検査が保険収載された。

文献

- 1) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
- 2) O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 1988; **111**: 577-596.
- 3) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
- 4) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
- 5) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Distribution of electrophysiological abnormality in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 213-217.
- 6) Sanders DB, Cao L, Massey JM, et al. Is the decremental pattern in Lambert-Eaton syndrome different from that in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 1274-1277.
- 7) Hatanaka Y, Oh SJ. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 572-575.
- 8) Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: review of recent literature. *Muscle Nerve* 2015; **52**: 455-462.
- 9) Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992; **42**: 1944-1950.
- 10) Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; **120**: 1279-1300.
- 11) Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; **59**: 764-766.
- 12) Zalewski NL, Lennon VA, Lachance DH, et al. P/Q- and N-type calcium-channel antibodies: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 220-227.
- 13) Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 159-162.

Clinical Question 10-3

10. LEMS の基本情報

LEMS の症状は (LEMS を見逃さないために)

回答

- LEMS の中核となる症状は四肢近位部の筋力低下、自律神経障害、腱反射の低下である。
- LEMS は代表的な傍腫瘍性神経症候群のひとつであり、肺小細胞癌を伴う LEMS ではより重度の筋力低下とその進行性が顕著である。
- 筋力低下が軽度の症例、あるいは小脳失調がある症例でも鑑別診断において LEMS の可能性を考慮し、電気生理学的検査を検討する。
- 近年、悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬使用に伴って LEMS を発症する症例も報告されている。

背景・目的

LEMS の診断には臨床症状、電気生理学的検査、血清学的検査が必要である。希少疾患である LEMS の診断の第一歩は臨床的特徴を理解することである。LEMS に関する総説に記されているとおり、中核となる症状は四肢近位部の筋力低下、自律神経障害、腱反射の低下（もしくは消失）の3つである¹⁻⁵⁾。眼筋を含む顔面筋の筋力低下、球症状、遠位部の筋力低下も起こりうる。LEMS は代表的な傍腫瘍性神経症候群であり、肺小細胞癌を伴う LEMS ではより重度の筋力低下とその進行性が顕著とする報告もある^{2,6)}。LEMS では肺小細胞癌など腫瘍との関連を念頭に置くことが重要であり、腫瘍のスクリーニングとしては他に前立腺癌、乳癌、胸腺腫、リンパ腫などの必要性が報告されている¹⁻⁵⁾。小児 LEMS 症例も集積されつつあり、神経芽腫、リンパ腫などの併存が確認されている⁷⁻⁹⁾。近年は悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬使用に伴う LEMS 発症症例も報告され、注意が必要である^{10,11)}。

解説

LEMS の症状に関するケースシリーズ研究は1988年のO'Neillらの報告に始まる¹²⁾。この報告ではLEMS 50症例（うち25症例が悪性腫瘍合併）を集積し、臨床像は悪性腫瘍合併群・非合併群・全体に分けて詳細に検討されている。この報告においてLEMS 全体では下肢筋力低下は100%、上肢筋力低下は78%にみられ、自律神経障害（頻度の高いものはドライマウス、性機能障害）が80%、腱反射・消失は92%と高頻度にみられている。腱反射に関しては強収縮後増強を78%に認めたとしている。この強収縮後増強については電気生理学的評価を踏まえて、LEMS に一般的でないとする報告もあるが¹³⁾、腱反射低下・消失は高頻度にみられる診察所見であり、実臨床では試すべき診察手技と考える。その後のケースシリーズ研究ではやはり四肢（特に下肢）の筋力低下、続いて球症状と眼筋症状があり、呼吸筋症状は低頻度である（表1）^{6,12,14-17)}。表1に示すとおり、LEMS においては眼筋症状や球症状などをきたしうるが、これらに絞って検討

表1 これまでの LEMS ケースシリーズ研究

	O'Neill ら ¹²⁾	Nakao ら ¹⁴⁾	Titulaer ら ¹⁵⁾	Abenroth ら ¹⁶⁾	Liu ら ¹⁷⁾
報告年	1988	2002	2008	2017	2019
症例数	50	110	97	48	50
国	英	日	蘭	米国* ²	中
男性例 (%)	64	66	57	98	64
平均発症年齢 (歳)	54	62	57	60	56
悪性腫瘍合併 (%)	50	61 (SCLC* ¹)	54 (SCLC* ¹)	58 (SCLC* ¹)	46 (SCLC* ¹)
下肢筋力低下 (%)	100	97	100	83	100
上肢筋力低下 (%)	78	80	82		
複視 (%)	25	5	38	38	48
眼瞼下垂 (%)	21	28	46		
構音障害 (%)	12		64	33	68
咀嚼障害 (%)	8		32		
嚥下障害 (%)	12		43		
呼吸筋障害 (%)	6	5			10
自律神経障害 (%)	80	37		19	80
ドライマウス (%)	37	31	78		56* ³
性機能障害 (%)	13	4	65		19
便秘 (%)	9	11	29		26
排尿障害 (%)					20
腱反射低下 (%)	92	85			100
腱反射の強収縮後増強 (%)	78				
小脳失調 (%)		9	9	2	14

*¹. 合併する悪性腫瘍は小細胞肺癌 (small cell lung cancer : SCLC) のみ。

*². 米国退役軍人を対象に展開されている健康情報システム (Veterans Health Information Systems and Technology Architecture : VistA) による調査

*³. ドライマウスとドライアイの併存

した報告^{18~20)}、悪性腫瘍を伴わない LEMS^{21, 22)} LEMS の長期経過^{23~25)} などに関する報告もこれまでになされている。筋力低下が軽度である場合や小脳失調を合併する場合 (後述) は LEMS の診断にたどりつくまでに時間を要することがある^{26, 27)}。また、LEMS と鑑別を要する疾患として Guillain-Barré 症候群と筋萎縮性側索硬化症はよくあげられており^{1, 3, 28, 29)}、LEMS を考慮するときには電気生理学的検査を行うことが肝要である。

自律神経障害の出現頻度は 19~95% と非常に幅広いが、自覚もしくは他覚症状のアンケート調査に頼っているものが多いことに起因すると考える。現在までの臨床研究では自律神経症状としてドライマウス、性機能障害、便秘が高頻度にみられている (表 1)^{6, 12, 14~17)}。今後は自律神経障害のドメイン分布などに関して、より詳細な症候や自律神経検査に基づいた研究^{30~32)}、あるいは自律神経系に対する自己抗体とその作用などに関する免疫学的研究^{33~37)}、さらには治療反応性の視点からみた LEMS の自律神経障害のメカニズムに関する検討³⁸⁾ が求められよう。小脳失調については 2~14% と一定の割合で合併することが表 1 からわかるが、詳細は項目 CQ 10-4 を参照されたい。

文献

- 1) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-107.
- 2) Gilhus NE. Lambert-eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Autoimmune Dis* 2011; **2011**: 973808.
- 3) Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome - diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 2328-2336.
- 4) Evoli A, Liguori R, Romani A, et al. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci* 2014; **35**: 515-520.
- 5) Schoser B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol* 2017; **264**: 1854-1863.
- 6) Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle Nerve* 2005; **32**: 226-229.
- 7) Morgan-Followell B, de Los Reyes E. Child neurology: diagnosis of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in children. *Neurology* 2013; **80**: e220-e222.
- 8) Hajjar M, Markowitz J, Darras BT, et al. Lambert-Eaton syndrome, an unrecognized treatable pediatric neuromuscular disorder: three patients and literature review. *Pediatr Neurol* 2014; **50**: 11-17.
- 9) Portaro S, Parisi D, Polizzi A, et al. Long-term follow-up in infantile-onset Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Child Neurol* 2014; **29**: NP58-NP61.
- 10) Nakatani Y, Tanaka N, Enami T, et al. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Nivolumab in a Patient with Squamous Cell Lung Cancer. *Case Rep Neurol* 2018; **10**: 346-352.
- 11) Agrawal K, Agrawal N. Lambert-Eaton myasthenic syndrome secondary to nivolumab and ipilimumab in a patient with small-cell lung cancer. *Case Rep Neurol Med* 2019; **2019**: 5353202.
- 12) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111**: 577-596.
- 13) Odabasi Z, Demirci M, Kim DS, et al. Postexercise facilitation of reflexes is not common in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2002; **59**: 1085-1087.
- 14) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
- 15) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
- 16) Abenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 421-426.
- 17) Liu Y, Xi J, Zhou L, et al. Clinical characteristics and long term follow-up of Lambert-Eaton myasthenia syndrome in patients with and without small cell lung cancer. *J Clin Neurosci* 2019; **65**: 41-45.
- 18) Young JD, Leavitt JA. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: ocular signs and symptoms. *J Neuroophthalmol* 2016; **36**: 20-22.
- 19) Tang Y, Wang K, Chen Z, et al. Ophthalmoplegia associated with lung adenocarcinoma in a patient with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e6484.
- 20) Cammaert LA, Macleod AD, Mackay GA, Duncan CW. Reversible tongue atrophy in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2019; **93**: 459-460.
- 21) Pellkofer HL, Armbruster L, Linke R, et al. Managing non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical characteristics in 25 German patients. *J Neuroimmunol* 2009; **217**: 90-94.
- 22) Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. Non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a brief review of 10 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; **68**: 849-854.
- 23) Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 212-217.
- 24) Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, Lang B. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2017; **88**: 1334-1339.
- 25) Lipka AF, Bolding MI, van Zwet EW, et al. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2020; **94**: e511-e520.
- 26) Denys EH, Lennon VA. Asymptomatic Lambert-Eaton syndrome. *Muscle Nerve* 2014; **49**: 764-767.
- 27) Gökçal E, Gürsoy AE, Asil T, Ertaş M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with a twenty-three-year delay in diagnosis. *Noro Psikiyatr Ars* 2017; **54**: 189-190.
- 28) van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syn-

- drome. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 939-950.
- 29) Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; **377**: 942-955.
 - 30) Heath JP, Ewing DJ, Cull RE. Abnormalities of autonomic function in the Lambert Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 436-439.
 - 31) Clark CV, Newsom-Davis J, Sanders MD. Ocular autonomic nerve function in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Eye (Lond)* 1990; **4**: 473-481.
 - 32) Waterman SA. Autonomic dysfunction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Auton Res* 2001; **11**: 145-154.
 - 33) García KD, Mynlieff M, Sanders DB, et al. Lambert-Eaton sera reduce low-voltage and high-voltage activated Ca²⁺ currents in murine dorsal root ganglion neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; **93**: 9264-9269.
 - 34) Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis J. Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* 1997; **42**: 147-156.
 - 35) O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998; **50**: 88-93.
 - 36) Houzen H, Hattori Y, Kanno M, et al. Functional evaluation of inhibition of autonomic transmitter release by autoantibody from Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998; **43**: 677-680.
 - 37) Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H. Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J Neurol* 2007; **14**: 1230-1235.
 - 38) Satoh K, Motomura M, Suzu H, et al. Neurogenic bladder in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *J Neurol Sci* 2001; **183**: 1-4.

Clinical Question 10-4

10. LEMS の基本情報

PCD-LEMS とは何か

回答

- 亜急性小脳失調症が傍腫瘍性自己免疫機序で発症することがあり、傍腫瘍性小脳変性症 (PCD) と呼ばれる。
- LEMS の 10% 以下に小脳失調症が合併する。その場合、ほとんどの例が悪性腫瘍 (小細胞肺癌, SCLC) を合併しており PCD with LEMS (PCD-LEMS) と呼ばれる。
- P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体 (P/Q-VGCC 抗体) が、神経筋接合部のみならず小脳に対しても病因的に作用する可能性が示唆されている。

背景・目的

亜急性小脳失調症と LEMS はともに傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndromes : PNS) の古典的病態に含まれ¹⁾ 前者は傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration : PCD) と呼ばれる^{2~4)}。

LEMS, 亜急性小脳失調症, 悪性腫瘍 (ほとんどが小細胞肺癌) の三者がまれに合併することが古くから報告されてきたが^{5~9)}、本邦の研究者によって PCD with LEMS (PCD-LEMS) と命名された^{10~13)}。

解説・エビデンス

1) PCD の概略

PCD は免疫介在性疾患で、悪性腫瘍と神経細胞が共通して発現する細胞内抗原 (onconeural antigens) に対する抗神経抗体が検出されることが多い。PCD と関連が強い悪性腫瘍として、肺癌 (特に小細胞肺癌)、卵巣癌、乳癌、および悪性リンパ腫が知られており、それぞれ特徴的な抗神経抗体 (Hu 抗体, Yo 抗体, Ri 抗体など) が陽性となることが多い^{1~4)}。小細胞肺癌患者が PCD を発症した場合、約半数は Hu 抗体が陽性で最終的には広汎性・多巣性に神経障害を呈する^{1, 3, 4, 14)}。一方、Hu 抗体陰性例は中枢神経系障害が小脳にとどまることが多く、LEMS を合併しやすいことが知られてきた^{1, 4, 5~8, 14, 15)}。

2) LEMS と PCD の関係、PCD-LEMS の定義

小脳失調症が LEMS に合併しうるのは、Eaton, Lambert らによる原著のなかですでに記載されている⁵⁾。本邦 Satoyoshi らが LEMS に合併した PCD の最初の剖検例を報告しており、小脳プルキンエ細胞のほぼ完全な脱落が認められた^{6, 7)}。LEMS 患者複数例を対象とした臨床研究では患者の約 10% に小脳失調症が合併し、その場合、ほとんどの例が小細胞肺癌を合併していた^{11~13, 16~18)}。以上を踏まえて、Fukuda らは悪性腫瘍 (小細胞肺癌)、PCD, LEMS の三者が合併する病態を

PCD with LEMS (PCD-LEMS) と命名した¹⁰⁻¹³⁾。

Clouston らは小細胞肺癌あるいは LEMS を合併した抗神経抗体陰性・亜急性小脳失調症の患者 9 例を解析した⁸⁾。神経筋電気診断を行った 8 例中 6 例が LEMS を合併していた。その 6 例中 2 例では腱反射低下を認めたものの筋力低下を認めず、神経筋電気診断によってはじめて LEMS の合併が判明した (subclinical LEMS)。Mason らは小細胞肺癌に伴う PCD 57 例を臨床的・血清学的・病理学的に解析した¹⁴⁾。Hu 抗体陽性が 25 例、Hu 抗体陰性が 32 例であった。前者中 4 例、後者中 5 例に LEMS の合併がみられ、Hu 抗体の有無にかかわらず PCD-LEMS の病態を呈した症例は 16% であった。全 57 例中 50 例で P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (P/Q-type voltage-gated calcium channels: P/Q-VGCCs) に対する血清自己抗体の測定¹⁹⁻²¹⁾ が行われ、24% で陽性であった。Hu 抗体陰性であった 28 例に絞ると、PCD-LEMS 5 例に加えて LEMS を合併しなかった “PCD without LEMS” 5 例の合計 10 例 (36%) が P/Q-VGCC 抗体陽性であった。Graus らは肺癌に伴う Hu 抗体陰性 PCD 37 例を含む全 39 例を解析した¹⁵⁾。LEMS 合併の有無にかかわらず、39 例中 16 例 (41%) で P/Q-VGCC 抗体陽性であった。PCD-LEMS の病態を呈した例は 39 例中 8 例で、うち 7 例が P/Q-VGCC 抗体陽性であった。

以上、PCD に主眼を置いて解析した 3 つの研究から導かれる重要な点は、①神経診察だけでは LEMS の合併に気づきにくい、小細胞肺癌に伴う PCD 患者では神経筋電気診断が必要であること、②PCD-LEMS 患者のほとんどが LEMS 単独患者と同様に P/Q-VGCC 抗体陽性であること、③PCD-LEMS のみならず、P/Q-VGCC 抗体陽性 “PCD without LEMS” の病態を呈する患者がごくまれに存在すること^{14, 15, 22, 23)} である。

3) PCD-LEMS の病態機序仮説

P/Q-VGCC 抗体が神経筋接合部神経終末に発現する P/Q-VGCC に作用し、LEMS の病態機序に関与するという考え方が支持されている一方^{11, 12)}、PCD に関する研究は少ない²⁴⁾。Fukuda らは、PCD-LEMS 3 例、対照症例 6 例 (LEMS 1 例を含む) の剖検小脳組織を用いて、小脳分子層における P/Q-VGCC 発現量を比較した結果、PCD-LEMS においてのみチャネル発現量が低下していることを明らかにした。このことから、P/Q-VGCC 抗体が小脳分子層の P/Q-VGCCs に結合してチャネル発現量を減少 (down-regulation) させることが病態機序である可能性を考えた¹⁰⁾。

マウス P/Q-VGCCs に対するウサギポリクローナル抗体²⁵⁾ あるいは PCD-LEMS 患者血清²⁶⁾ から精製した IgG を脳室内注射して小脳失調症を再現したマウス受動免疫モデルは、P/Q-VGCC 抗体が PCD においても病因的に作用することを示唆する。興味深いことに後者の実験において、LEMS 単独患者 IgG では小脳失調症を再現できなかった²⁶⁾。LEMS 患者の少数 (約 10%) にのみ PCD が合併する機序は不明であるが、P/Q-VGCC 抗体が認識する抗原エピトープが個々の症例で異なるため、各患者が異なる病型を呈するという可能性が考えられている^{15, 24, 26)}。加えて最新の報告では、PCD-LEMS 患者において P/Q-VGCC 抗体と共存して glycoprotein-regulated protein 78 (GRP78) 抗体が血清中に存在し、GRP78 抗体が血管内皮細胞に作用して脳血液関門の透過性を亢進させることによって、P/Q-VGCC 抗体が中枢神経系内に侵入できるようになり小脳に病因的に作用する、といった新たな病態仮説も提唱された²⁷⁾。

4) PCD-LEMS の治療

P/Q-VGCC 抗体が小脳失調症に対しても病因的に作用する可能性があること、加えて神経細胞表面抗原に対する抗体に関連する脳炎・中枢神経疾患がしばしば免疫治療に反応すること^{28, 29)}、

からの予想に反して、PCD-LEMS において LEMS は抗腫瘍・免疫治療に反応性を示す一方、PCD は治療抵抗性であると報告されてきた^{8, 13-15, 29-31)}。治療抵抗性を裏づける所見として、PCD-LEMS の剖検例でも抗神経抗体関連 PCD 同様^{2, 4)}、小脳プルキンエ細胞がほぼ完全に脱落していたことが報告されている^{6-8, 10, 23, 24, 29)}。

P/Q-VGCC 抗体の測定法が確立されて以降¹⁹⁻²¹⁾、本邦から 11 例の PCD-LEMS 症例報告がある（文献 13 中の参考文献を参照）。PCD-LEMS は治療抵抗性であるとする通説と異なり、抗腫瘍治療により神経症状の改善が得られた症例が 11 例中 10 例（P/Q-VGCC 抗体陽性であった 10 例に限ると 9 例）もあった¹³⁾。①出版バイアスの影響、②PCD-LEMS 患者の神経・ADL 障害が PCD, LEMS のどちらが主因であるか区別することが困難なため、治療反応性の解釈にも注意を要すること、など注意すべき点はあろうが¹³⁾、“PCD without LEMS”の 2 例においても、抗腫瘍治療（1 例は免疫治療を併用）によって PCD 症状の改善が得られたことは注目に値する^{22, 23)}。

海外からは小脳失調症を合併した LEMS 17 例を対象とした研究が報告されている³²⁾。17 例中 10 例が PCD-LEMS で、9 例（いずれも P/Q-VGCC 抗体陽性）が小細胞肺癌を合併していた。17 例中 7 例は P/Q-VGCC 抗体陽性であったが、悪性腫瘍を合併しない non-tumor LEMS (NT-LEMS) に小脳失調症を合併した例であった。小細胞肺癌に伴う PCD-LEMS 9 例中 6 例で PCD の抗腫瘍治療に対する反応性が記載されており、2 例で軽度から中等度の改善が得られた。加えて PCD-LEMS 10 例中 5 例で PCD の免疫治療反応性に関する記載があり、経口シクロホスファミドによる治療を受けた 1 例のみ改善が得られた。なお小脳失調症を合併した NT-LEMS 7 例中 3 例でメチルプレドニゾロンを用いた免疫治療に対する反応性に関する記載があり、改善寛解 1 例、著効 1 例、中等度の改善 1 例であった。

以上より本邦に限らず、LEMS に合併する PCD・小脳失調症が抗腫瘍・免疫治療によって改善する例が存在することがわかる。その他、免疫治療が有効であった P/Q-VGCC 抗体陽性小脳失調症の症例も海外から報告されている³³⁻³⁵⁾。これらの症例はマウス受動免疫モデルと同様に①P/Q-VGCC 抗体が小脳に機能的障害をきたしうる可能性、②P/Q-VGCC 抗体がプルキンエ細胞に不可逆的障害を引き起こす以前、少なくとも小脳失調症の発症早期には免疫治療が有効である可能性、を間接的に示唆する。

5) さいごに

PCD-LEMS に関する病態機序仮説と治療反応性に関する通説との間には乖離が存在しており、今後も追加検討が必要である。

なお LEMS の筋力低下改善に効果のある 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) は LEMS に合併する PCD に対しては無効なようである^{34, 35, 37)}。3,4-DAP よりも血液脳関門を通過しやすい 4-アミノピリジン³⁷⁾を用いた治療報告は現時点ではない。

文献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1135-1140.
- 2) Greenlee JE, Brascher HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 1983; **14**: 609-613.
- 3) Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; **126**: 1409-1418.
- 4) Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2013; **15**: 185-200.

- 5) Eaton LM, Lambert EH, Minn R. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. JAMA 1957; **163**: 1117-1124.
- 6) 里吉宮二郎, 古和久幸, 鈴木雍人, ほか. 亜急性小脳変性症と Eaton-Lambert 症候群を合併した肺癌の 1 剖検例. 臨床神経 1973; **13**: 147-155.
- 7) Satoyoshi E, Kowa H, Fukunaga N. Subacute cerebellar degeneration and Eaton-Lambert syndrome with bronchogenic carcinoma. A case report. Neurology 1973; **23**: 764-768.
- 8) Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 1992; **42**: 1944-1950.
- 9) 大久保和昭, 大石清澄, 本村政勝, ほか. Lambert-Eaton myasthenic syndrome と subacute cerebellar degeneration を伴った肺小細胞癌の 1 例—本邦報告例の臨床的検討. 脳神経 1994; **46**: 285-289.
- 10) Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann Neurol 2003; **53**: 21-28.
- 11) Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review. Clin Exp Neuroimmunol 2016; **7**: 238-245.
- 12) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. P/Q 型カルシウムチャネル抗体とランバート・イートン筋無力症候群. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2018; **70**: 341-355.
- 13) 北之園寛子, 本村政勝, 富田祐輝, ほか. ランバート・イートン筋無力症候群を合併する傍腫瘍性小脳変性症. がん治療が著効した 1 症例報告と本邦 PCD-LEMS 症例の系統的文献検索. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2019; **71**: 167-174.
- 14) Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Brain 1997; **120**: 1279-1300.
- 15) Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. Neurology 2002; **59**: 764-766.
- 16) 本村政勝. Lambert-Eaton 筋無力症候群—本邦 110 症例の検討. 臨床神経 1999; **39**: 1237-1239.
- 17) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. Neurology 2002; **59**: 1773-1775.
- 18) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. J Neuroimmunol 2008; **201-202**: 153-158.
- 19) Motomura M, Johnston I, Lang B, et al. An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; **58**: 85-87.
- 20) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/Q-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Sci 1997; **147**: 35-42.
- 21) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. New Engl J Med 1995; **332**: 1467-1474.
- 22) 抗 P/Q 型 VGCC 抗体価が異常高値を呈し, paraneoplastic cerebellar degeneration を合併した肺小細胞癌の一例. 日呼吸会誌 2001; **39**: 40-44.
- 23) 抗 P/Q 型 VGCC 抗体価が異常高値を示し, paraneoplastic cerebellar degeneration を合併した肺小細胞癌の 1 剖検例. 分子呼吸器病 2002; **6**: 339-343.
- 24) Ambrose PA, Maddison P. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and cerebellar ataxia: is response to immunotherapy a clue to pathogenesis? Muscle Nerve 2018 Jan 24. doi: 10.1002/mus.26079. [Epub ahead of print]
- 25) Liao YJ, Safa P, Chen Y-R, et al. Anti-Ca²⁺ channel antibody attenuates Ca²⁺ currents and mimics cerebellar ataxia in vivo. PNAS 2008; **105**: 2705-2710.
- 26) Martín-García E, Mannara F, Gutiérrez-Cuesta J, et al. Intrathecal injection of P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies from paraneoplastic cerebellar degeneration cause ataxia in mice. J Neuroimmunol 2013; **261**: 53-59.
- 27) Shimizu F, Takeshita Y, Sano Y, et al. GRP78 antibodies damage the blood-brain barrier and relate to cerebellar degeneration in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Brain 2019; **142**: 2253-2264.
- 28) Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias lecture. Neurology 2016; **87**: 2471-2482.
- 29) Zuliani L, Graus F, Giometto B, et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; **83**: 638-645.
- 30) Blumenfeld AM, Recht LD, Chad DA, et al. Coexistence of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and subacute cerebellar degeneration: Differential effects of treatment. Neurology 1991; **41**: 1682-1685.
- 31) Goldstein JM, Waxman SC, Vollmer TL, et al. Subacute cerebellar degeneration and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with antibodies to voltage-gated calcium channels: differential effect of

- immunosuppressive therapy on central and peripheral defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 1138-1139.
- 32) Zalewski N, Lennon VA, Pittock SJ, McKeon A. Calcium channel autoimmunity: cerebellar ataxia and Lambert-Eaton syndrome coexisting. *Muscle Nerve* 2017 Dec 22. doi: 10.1002/mus.26053. [Epub ahead of print]
 - 33) Rigamonti A, Lauria G, Stanzani L, et al. Non-paraneoplastic voltage-gated calcium channels antibody-mediated cerebellar ataxia responsive to IVIG treatment. *J Neurol Sci* 2014; **336**: 169-170.
 - 34) McKasson M, Clardy SL, Clawson SA, et al. Voltage-gated calcium channel autoimmune cerebellar degeneration: case and study of cytotoxicity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; **3**: e222.
 - 35) Pellkofer HL, Voltz R, Kuempfel T. Favorable response to rituximab in a patient with anti-VGCC-positive Lambert-Eaton myasthenic syndrome and cerebellar dysfunction. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 305-308.
 - 36) Lorenzoni PJ, Scola RH, Lang B, et al. Cerebellar ataxia in non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; **270**: 194-196.
 - 37) ランバート・イートン筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine 治療効果の後方視的検討. *臨床神経* 2018; **58**: 83-87.
 - 38) Strupp M, Teufel J, Zwergal A, et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract* 2017; **7**: 65-76.

Clinical Question 10-5

10. LEMS の基本情報

LEMS の疫学は

回答

- 本邦で2017年に受診したLEMS患者は348人と推定され、人口10万人あたりの有病率は0.27人(95%CI 0.19~0.35)と推計される。

背景・目的

わが国において、LEMS患者数が推計できる調査は、2018年に実施された「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の調査のみである。

解説・エビデンス

2018年の「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班と「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の合同調査では、2017年に受診したLEMS患者を348人と推定した。人口10万人あたりの有病率は0.27人(95%CI 0.19~0.35)となる¹⁾。諸外国における有病率は、Wirtzら²⁾(2004年)のオランダの疫学調査では0.25人(95%CI 0.18~0.34)、Albenrothら³⁾(2017年)の米国退役軍人の調査では0.26人と推定されている(いずれも10万人あたり)。

文献

- 1) 吉川弘明, 荻野美恵子, 和泉唯信, ほか. 重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査——一次調査による患者数推計. 厚生労働省神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証班平成30年度研究報告書.
- 2) Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004; **63**: 397-398.
- 3) Albenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve* 2017; **56**: 421-426.

Clinical Question 10-6

10. LEMS の基本情報

LEMS の予後は

回答

- LEMS の予後は悪性腫瘍（特に小細胞肺癌）合併の有無によって異なり、悪性腫瘍は患者の主な死因となる。
- LEMS を合併した小細胞肺癌患者は LEMS を合併しない患者に比して、生命予後がよい。

背景・目的

LEMS は傍腫瘍性神経症候群（paraneoplastic neurological syndromes：PNS）で起こる古典的病態のひとつである¹⁾。LEMS 患者の 50～70%^{2～5)} に悪性腫瘍が合併し、その 84～100%^{2～5)} が小細胞肺癌（small cell lung cancer：SCLC）である^{6～9)}。

PNS は免疫介在性疾患で、腫瘍によって惹起された免疫応答が神経組織に交差反応することが病態機序と考えられている¹⁾。そのため PNS を合併した悪性腫瘍患者は PNS を合併しない患者に比して、免疫学的監視機構（immune surveillance）により生命予後が延長する可能性が考えられてきた^{10,11)}。

解説・エビデンス

LEMS 患者の 40～60% に小細胞肺癌が合併する（SCLC-LEMS）^{2～9)}。悪性腫瘍を合併した場合、LEMS の治療戦略や生命予後にも影響が及ぶことから、悪性腫瘍を合併しない LEMS（non-tumor LEMS：NT-LEMS）においても、LEMS 診断後 2 年までは 3～6 ヶ月ごとの腫瘍検索を行うべきであるとされている（European Federation of Neurological Societies（EFNS）ガイドライン）^{2,5,12)}。

1) 小細胞肺癌合併の有無からみた LEMS の予後

SCLC-LEMS と NT-LEMS の臨床データを比較すると、両者を区別する特徴的な神経症状や神経診察所見には乏しい^{13～16)}。しかしながら、SCLC-LEMS 群では発症早期からより多くの神経症状が出現する傾向があり、NT-LEMS 群に比べて進行が早い^{14～16)}。LEMS 患者の約 10% に合併するまれな神経症状として小脳失調症が知られるが、ほとんどが SCLC-LEMS 群に属する（paraneoplastic cerebellar degeneration with LEMS：PCD-LEMS）^{3,4,8,9,15)}。その他、白人患者を対象とした免疫学的研究では、SOX1 抗体陽性率が SCLC-LEMS で高いこと、特定の HLA ハプロタイプ（HLA-DR3-B8-A1）保有率が NT-LEMS 群で高いことが報告されている^{6,16～18)}。オランダで行われた疫学調査では、SCLC-LEMS と NT-LEMS の両群で年間発生率（annual incidence）は同じだが、調査終了時点での有病割合（prevalence）は SCLC-LEMS 群で低く、同群で生存期間が短いことがわかる¹⁹⁾。なお本邦では年間発生率や有病割合を調べた疫学的研究はない^{8,9)}。

SCLC-LEMS 群における主な死因は癌であるが^{7,11)}、NT-LEMS では生命予後に影響はない⁷⁾。英国で行われた 50 症例の検討 (P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体 [P/Q-type voltage-gated calcium channel (P/Q-VGCC) 抗体] 測定系が確立する以前の研究) では、うち 25 症例が NT-LEMS であった。24 症例でフォローアップに関するデータがあり、そのうち 16 症例は 5 年以上の長期間にわたって追跡することができた。解析終了時点で 21 症例が生存しており、LEMS 発症からの生存期間は中央値 6.9 年、平均値 6.1 年 (観察範囲 11 ヶ月~14.3 年) であった²⁾。その後の NT-LEMS 47 症例 (P/Q-VGCC 抗体陽性率 86%) の検討 (観察期間中央値 10.5 年、平均値 11.8 年、観察範囲 2.3~36 年) では、10 例のみが観察期間中に死亡した (LEMS 罹病期間中央値 11.4 年)²⁰⁾。このように NT-LEMS では生命予後は良好であった一方、生存患者の 25% 以上が観察終了時点で日常生活に車椅子を要し、長期的身体障害は重度であった²⁰⁾。

2) LEMS 合併の有無からみた小細胞肺癌の予後

LEMS を含めて PNS を合併する悪性腫瘍患者では、腫瘍免疫あるいは免疫学的監視機構により生存期間が延長するという仮説が考えられてきた。特に LEMS では、P/Q-VGCC 抗体が腫瘍細胞表面抗原に結合して機能的に作用する^{10,11)}。SCLC-LEMS について、後ろ向き (retrospective) 研究によりその仮説が検証されてきたが^{10,16)}、英国で行われた前向き (prospective) コホート研究では、SCLC-LEMS 患者の平均生存期間が小細胞肺癌単独患者のそれに比して統計学的有意に延長していること (Kaplan-Meier 法、平均生存期間 18 vs. 9.5 ヶ月、 $p=0.0005$, log rank 検定)、LEMS の存在自身が小細胞肺癌における独立した予後改善因子であること (Cox 回帰分析) が証明された¹¹⁾。なおこのコホート研究では、P/Q-VGCC 抗体価と生存期間との間に関連はなかった¹¹⁾。小細胞肺癌患者を①P/Q-VGCC 抗体陽性かつ LEMS 合併症例、②P/Q-VGCC 抗体陽性かつ LEMS 非合併症例、③P/Q-VGCC 抗体陰性の小細胞肺癌単独症例の 3 群に分けて分析した研究では、平均生存期間は LEMS を合併した①群でのみ延長していた²¹⁾。現在の P/Q-VGCC 抗体測定系は細胞内ドメインを認識する抗体も検出するため、検出された P/Q-VGCC 抗体が必ずしも細胞表面で機能的に作用するわけではないことが、P/Q-VGCC 抗体と予後が相関しない理由として考えられている^{11,21)}。

文献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1135-1140.
- 2) O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111**: 577-596.
- 3) Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002; **59**: 1773-1775.
- 4) 本村政勝. Lambert-Eaton 筋無力症候群—本邦 110 症例の検討. *臨床神経* 1999; **39**: 1237-1239.
- 5) Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LNA, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4276-4281.
- 6) Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
- 7) Schoser B, Eymard B, Datt J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol* 2017; **264**: 1854-1863.
- 8) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. P/Q 型カルシウムチャネル抗体とランバート・イートン筋無力症候群. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2018; **70**: 341-355.
- 9) Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016; **7**: 238-245.

- 10) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999; **353**: 117-118.
- 11) Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et al. Long-term survival in paraneoplastic lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2017; **88**: 1334-1339.
- 12) Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 19-27.
- 13) Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, et al. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; **104**: 359-363.
- 14) Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle Nerve* 2005; **32**: 226-229.
- 15) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; **201-202**: 153-158.
- 16) Titulaer MJ, Verschuuren JJGM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *Ann NY Acad Sci* 2008; **1132**: 129-134.
- 17) Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol* 2005; **159**: 230-237.
- 18) Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 902-908.
- 19) Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004; **63**: 397-398.
- 20) Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 212-217.
- 21) Wirtz PW, Lang B, Graus F, et al. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2005; **164**: 161-165.

第 4 章

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS)

11. LEMS の治療指針

Clinical Question 11-1

11. LEMS の治療指針

LEMS 治療の基本的な考え方は

推奨

- LEMS 患者の治療アルゴリズムを示した (図 1)。
- LEMS 診断時に悪性腫瘍が見つからない場合、数ヵ月おきに癌検索を行い、LEMS 発症後 2 年間は繰り返すべきである (推奨提示 1C)。
- エビデンスがある治療は、3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) 内服治療 (CQ 11-2 を参照) (推奨提示 2B) と免疫グロブリン静注療法 (IVIg) (CQ 11-3 を参照) (推奨提示 1B) である。
- 悪性腫瘍を合併していない LEMS に対する治療は、MG に準ずる免疫治療である (CQ 11-3 を参照) (推奨提示 1C)。

背景・目的

1998 年、オックスフォード大学の Newsom-Davis が LEMS 治療アルゴリズム¹⁾を報告した。彼は、その論文のなかで LEMS 患者を、①小細胞肺癌を合併する群 (SCLC-LEMS)、②小細胞肺癌合併が疑われる群、および③癌を合併しない群 (Non-cancer-LEMS: NC-LEMS) の 3 群に分けた。さらに、それらの 3 群の第一選択は 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) であり、必ず LEMS 症状の改善をもたらすこと、3,4-DAP の利点、推奨用量、そして、深刻な副作用がないことはすでに論文として報告されている^{2,3)}として、3,4-DAP 内服による対症療法を推奨した。

次に、①SCLC-LEMS 患者の治療は癌治療を優先させる。小細胞肺癌に対する治療が LEMS 症状を改善させるからであるという根拠として以下の論文を引用した。Chalk ら⁴⁾は、「腫瘍に対する治療で 2 ヶ月以上生存した SCLC-LEMS 症例 11 例のうち 7 例が、神経症状が著明に改善した。神経症状の改善は、CMAP 振幅と相関して回復したことが確認され、調査したすべての患者で、治療開始後 6~12 ヶ月以内に CMAP 振幅が正常範囲に戻った。」と報告した。次に、②診断時に癌が見つからない LEMS 患者は喫煙者が多く、LEMS 発症後少なくとも 2 年間、時には 5 年間は放射線学的に明らかにならない場合がある⁵⁾。その間は、定期的な小細胞肺癌の検索が必要である。③NC-LEMS 患者は、3,4-DAP で十分に LEMS 症状が治療されている場合には、その継続で十分である。筋力低下が重度でさらなる治療を必要とする LEMS 患者では、血漿交換⁶⁾、免疫グロブリン静注療法⁷⁾、およびステロイドと免疫抑制薬 (P/Q 型カルシウムチャネル抗体と LEMS 症状が関連した症例報告)⁸⁾を提案した。その後、この治療アルゴリズムを発展させ、2011 年 Titulaer ら⁹⁾、2014 年 Evoli ら¹⁰⁾、および 2018 年 Kitanosono ら¹¹⁾により、LEMS 治療のアルゴリズムが提唱されている。

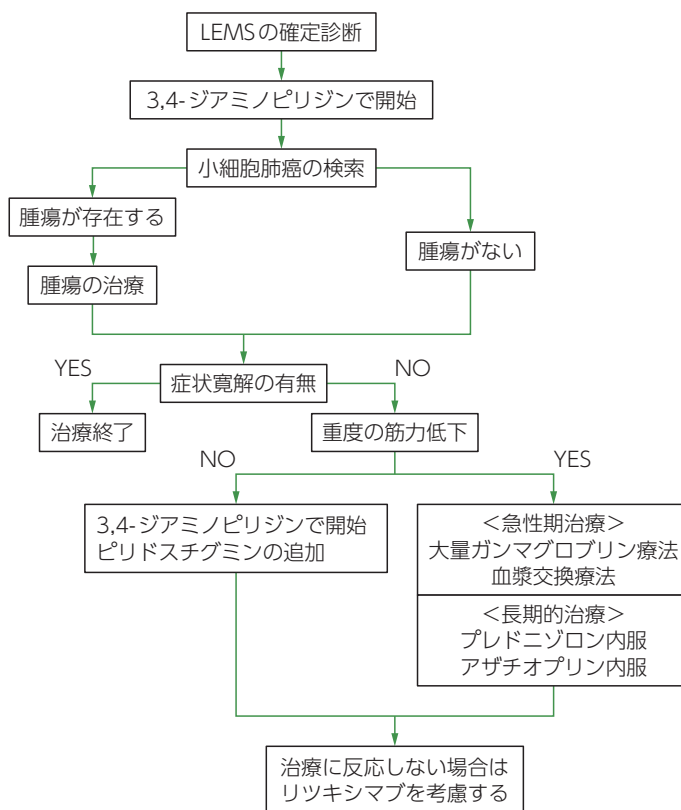


図 1 LEMS の治療アルゴリズム

(北之園寛子, ほか. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2018; 70: 0341-0355.¹¹⁾ より引用)

解説・エビデンス

1) 治療アルゴリズム

本ガイドラインでは、LEMS 治療のアルゴリズムとして、2018 年 Kitanosono らの論文から引用した¹¹⁾。本ガイドラインの治療の第一選択は、癌の有無にかかわらず、3,4-DAP である (CQ 11-2 を参照)。癌がみつければ癌の治療を行い、それがなければ、最低 2 年間は小細胞肺癌の検索を行う⁵⁾。

2) 悪性腫瘍の検索

LEMS の診断が確認されたら、悪性腫瘍の広範な検索を行う必要がある。癌スクリーニング法は、胸部のコンピュータ断層撮影検査または PET 検査が推奨される。小細胞肺癌などの原発腫瘍検索が陰性である場合、3～6 ヶ月おきに画像検査と腫瘍マーカー検査を、LEMS 診断後 2 年間までは繰り返すべきである^{5, 12, 13)}。

3) 3,4-ジアミノピリジン

3,4-DAP は、2009 年欧州医薬品庁から Firdapse®の商品名で、LEMS 患者における対症療法に対して医薬品製造販売承認を受けた。その後、欧州神経学会は、LEMS の対症療法の第一選択として推奨している¹⁴⁾。2011 年 Cochrane レビューでは、3,4-DAP と IVIg がエビデンスのある治療として取り上げられている¹⁵⁾。2012 年米国神経学会は、IVIg のエビデンスレベルを、Guilain-Barré 症候群 (レベル A)、中等度から重度の MG および多巣性運動ニューロパチー (レベル B)、そして、成人の非応答性皮膚筋炎および LEMS (レベル C) の治療に考慮すべきと推奨している¹⁶⁾。2022 年現在、本邦で LEMS に保険適用となっている医薬品はなく、3,4-DAP を使用するためには各施設で、倫理委員会の承認が必要である。実際には、最近の倫理委員会は厳しく、新規の承認は困難である。

4) 免疫治療

免疫治療としては、MG の免疫治療に準じて、ステロイド^{17,18)}、IVIg^{7,18,19)}、血漿交換^{6,20)}、および免疫抑制薬²¹⁾が中心である。Newsom-Davis らによると、血漿交換の改善ピークは2週間前後で6週間持続するが、MG よりも改善ピークが遅いと報告している⁶⁾。本邦では、姉崎らは LEMS 患者の血漿浄化療法前後での P/Q 型 VGCC 抗体価を継時的に測定しており血漿浄化療法単独では抗体価の減少は一過性であり、ステロイドや免疫抑制薬、IVIg との併用療法を推奨した²²⁾。さらには、PCD-LEMS や重症 LEMS 症例では、B リンパ球抗原 CD20 を標的とするキメラマウス/ヒトモノクローナル抗体であるリツキシマブの有用性が報告されている^{23,24)}。LEMS は希少疾患であり、本邦でもエビデンスのある治療を得るためには多施設・大規模コホート研究が必要である²⁵⁾。

5) 予後

LEMS 患者の予後は、悪性腫瘍、特に小細胞肺癌を合併するかどうかによって大きく異なる。LEMS 発症時早期に小細胞肺癌が発見された症例で、小細胞肺癌に対する治療が奏功した場合には、生命予後だけでなく LEMS 症状も顕著に改善する。一方、小細胞肺癌の治療がうまくいかない場合、生命予後は数年以内に限定される。2011 年、オランダと英国による共同研究で、LEMS 発症時に小細胞肺癌の発生を予測する DELTA-P スコアが報告された²⁶⁾。前述したように、LEMS 合併小細胞肺癌患者は非合併患者と比較して 17~24 ヶ月と平均生存期間が長いことが報告されている^{27~29)}。本邦でも、小細胞肺癌発症後 30 ヶ月以上無治療で長期生存した LEMS 合併小細胞肺癌症例が報告されている³⁰⁾。2017 年 Maddison らは、2005 年から 2014 年までの前向きコホート研究を報告した。対象は、LEMS 合併小細胞肺癌患者 31 人と神経疾患のない小細胞肺癌患者 279 人で、多変量 Cox 回帰分析を行った。その結果、小細胞肺癌を有する LEMS の存在が、疾患の程度、年齢、性別、パフォーマンス状態、およびナトリウム値などの他の予後変数とは独立して有意な生存率優遇を与えたことを示した。この結果は、LEMS という自己免疫疾患自体が、小細胞肺癌の予後を改善させていることを強く示唆している³¹⁾。

文献

- 1) Newsom-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 817-822.
- 2) Lundh H, Nilsson O, Rosén I. 4-aminopyridine--a new drug tested in the treatment of Eaton-Lambert syn-

- drome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; **40**: 1109-1112.
- 3) McEvoy KM, Windebank AJ, Danbe JR, Low PA: 3,4-diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1567-1571.
 - 4) Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, et al. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990; **40**: 1552-1556.
 - 5) O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111**: 577-596.
 - 6) Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982; **5**: S17-S20.
 - 7) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; **47**: 678-683.
 - 8) Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997; **147**: 35-42.
 - 9) Titulaer MJ, Lang B, Varschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
 - 10) Evoli A, Liguori R, Romani A, et al; Italian Working Group on Myasthenic Syndromes. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci* 2014; **35**: 515-520.
 - 11) 北之園寛子, 白石裕一, 本村政勝. 【Antibody Update 2018】 P/Q 型カルシウムチャネル抗体とランパート・イトン筋無力症候群 (総説/特集). *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2018; **70**: 0341-0355.
 - 12) Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 4276-4281.
 - 13) Titulaer MJ, Lang B, Varschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
 - 14) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 893-902.
 - 15) Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (16): CD003279.
 - 16) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; **78**: 1009-1105.
 - 17) Streib EW, Rothner AD. Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone. *Ann Neurol* 1981; **10**: 448-445.
 - 18) Takata T, Koide S, Ogata K, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with idiopathic thrombocytopenic purpura and diffuse panbronchiolitis: long-term remission after a course of intravenous immunoglobulin combined with low-dose prednisolone. *Am J Med Sci* 1999; **318**: 353-355.
 - 19) Okada A, Koike H, Nakamura T, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report. *Neuromuscul Disord* 2015; **25**: 70-72.
 - 20) Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, et al. Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ther Apher* 2000; **4**: 287-290.
 - 21) Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982; **11**: 570-575.
 - 22) 姉崎利治. Lambert-Eaton 症候群患者における血液浄化療法と抗電位依存性カルシウム・チャネル抗体価の変動の検討. *神経治療* 1997; **14**: 465-468.
 - 23) Pellkofer HL, Voltz R, Kuempfel T. Favorable response to rituximab in a patient with anti-VGCC-positive Lambert-Eaton myasthenic syndrome and cerebellar dysfunction. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 305-308.
 - 24) Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 671-673.
 - 25) Mantegazza R, Meisel A, Sieb JP, et al. The European LEMS Registry: Baseline Demographics and Treatment Approaches. *Neurol Ther* 2015; **4**: 105-124.
 - 26) Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 902-908.
 - 27) Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999; **353**: 117-118.
 - 28) Wirtz PW, Lang B, Graus F, et al. P/Q VGCC calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syn-

- drome and survival in small cell cancer. J Neuroimmunol 2005; **164**: 161-165.
- 29) Maddison, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. J. Neuroimmunol 2008; **201-202**: 159-162.
- 30) 中村さやか, 河岸由紀男, 加藤慎平, ほか. 無治療で長期生存した Lambert-Eaton 症候群合併肺小細胞癌の1例. 日呼吸会誌 2010; **48**: 918-922.
- 31) Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, Lang B. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2017; **88**: 1334-1339.

Clinical Question 11-2

11. LEMS の治療指針

LEMS に 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) をどのように用いるか

推奨

- 3,4-DAP は LEMS 患者の筋力低下の改善に有効である (推奨提示 2B)。
- 3,4-DAP の有害反応のうち、頻度の高いものとして口周囲や手指のしびれ感、重篤なものとして痙攣、不整脈、および QT 延長などがある。
- 2022 年 1 月時点で 3,4-DAP は本邦では保険収載されておらず、各施設において承認を得て用いる必要がある。本邦でも医薬品として承認されることが望まれる。

背景・目的

アミノピリジンは電位依存性カリウムチャネル阻害作用を持つ薬剤であり、神経終末の脱分極時間を延長させることでアセチルコリンの分泌を促進する。LEMS 患者の臨床症状を改善することを期待し、1970 年代より 4-AP や 3,4-DAP が欧州で使用され始めたが、4-AP は中枢移行性が高く痙攣などの有害反応が多かったため、より中枢移行性の低い 3,4-DAP が用いられるようになった経緯がある¹⁾。

複数のランダム化比較試験とメタアナリシスにより 3,4-DAP は LEMS 患者の筋力低下を改善させることが証明されている²⁻⁶⁾。現在欧州では 3,4-DAP と生物学的に同等でより化学的に安定性の高い 3,4-DAP (Firdapse®) が市場に流通しており⁷⁾、欧州神経学協会の自己免疫性神経筋接合部疾患ガイドライン 2017 では LEMS 治療の第一選択薬として記載されている⁸⁾。このガイドラインやメタアナリシスの報告では、1 日投与量 15mg 3 回分割投与から開始し、臨床症状の推移を観察しながら最大量 60mg 3~4 回まで増量することが推奨されている^{8,9)}。米国では 2018 年 11 月に FDA (U.S. Food & Drug Administration) 承認を受け市販が開始された。

本邦では 2022 年 1 月現在保険収載されていない。本邦において 3,4-DAP を使用する場合には、従来は各施設倫理委員会の承認を得て投与していた。しかし、平成 28 年度に医療法施行規則の一部が改正されて以降、臨床研究中核拠点病院や特定機能病院においては未承認医薬品などを使用する場合には、未承認医薬品審査委員会の認可が必要となった。そのため 3,4-DAP においても、これに準じた手続きをする必要が求められている。

解説・エビデンス

1) 3,4-DAP の有効性

3,4-DAP の有効性に関する報告としては、4 件のランダム化比較試験³⁻⁶⁾ およびそれらのメタアナリシス²⁾、非盲検化クロスオーバー試験^{7,10)} プラセボ対照試験¹¹⁾、コホート研究¹²⁻¹⁵⁾ が存在する。それらのなかで、QMG スコア^{2,5,7,16,17)}、CMAP^{2-7,11,15,18,19)}、筋力^{3,6,18)}、ADL スコア^{3,5,11,20)}

の改善が報告されている。また、唾液分泌や排尿障害の改善²¹⁾、発汗、ED、口渴などの自律神経症状の改善³⁾についても報告がある。ピリドスチグミン臭化物 (PB) との併用でさらに強い効果が得られ^{3, 16, 22)}、PB の血中濃度を上昇させる作用がある一方⁴⁾、PB は 3,4-DAP の代謝に影響しない⁹⁾。また、抗コリンエステラーゼ薬は 3,4-DAP の作用を増強する²³⁾。

2) 3,4-DAP の有害事象

有害事象については事例報告が複数ある。頻度の高い有害事象として手指および口唇のしびれがあり、1 回投与量 10mg 程度の少量から出現する^{2, 3, 14, 16, 18, 22)}。その他、頭重感、疲労感、心窩部不快感、分泌過多³⁾、ふらつき、不眠¹⁴⁾、PB との併用により腹痛や下痢などの報告がある²²⁾。100mg/日程度の高用量にて痙攣の報告があるので^{2, 3, 16, 22)}、てんかんの既往のある患者への投薬は禁忌とされる²²⁾。喘息を伴う患者では発作を誘発することがある^{9, 22)}。QT 延長作用があり^{9, 24, 25)}、QT 延長や Torsade de Pointes (TdP) の既往がある患者への投薬は禁忌であり、QT 延長作用を有する薬剤の併用も禁忌である⁹⁾。一時的な休業に伴う脱力の増強や遷延はなく、内服再開後は速やかに休業前と同等の治療状況に回復するとされる¹¹⁾。長期投与に伴う効果減弱はないとの報告が多いが^{1, 3, 26)}、耐性を生じたとの報告もある¹⁴⁾。長期投与によって臓器障害や血液検査値異常が出現する可能性が高まるとの報告はない^{3, 11, 12, 20, 22)}。

3) 併用療法について

欧州神経学協会の「自己免疫性神経筋接合部疾患ガイドライン 2017」では、3,4-DAP は LEMS と診断した時点で、腫瘍検索や免疫抑制治療に先立っての投与開始を推奨している⁸⁾。単剤で症状が寛解しない場合、非腫瘍性 LEMS ではステロイド、アザチオプリン^{8, 13)}、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル⁸⁾、血漿交換^{13, 15)}、免疫グロブリン静注療法²⁷⁾などの免疫抑制治療も併用される。腫瘍性 LEMS では免疫抑制治療は推奨されていないが、治療開始時点で腫瘍の存在が明らかでない場合はステロイドを使用し奏効したとする報告がある⁸⁾。

4) 3,4-DAP の投与量

投与量については文献および症例ごとに異なっている。メタアナリシスの報告によると、1 日投与量 15mg 3 回投与から開始し、臨床症状の推移を観察しながら最大量 60mg 3~4 回まで増量することが推奨されているが、最大投与量については、有害反応の観点から 80~100mg/日を上限とする報告が多い^{1, 2, 11, 16)}。有効量および中毒量とも個人差が大きく、用量設定は個別に慎重な調整が必要である。また、LEMS の改善に伴い減量や中止が可能であり^{17, 26)}、病勢や治療効果に合わせた用量調整が必要である。本邦からの症例報告 17 例において投与量の記載がある^{20, 28~34)}。開始量については 11 例が 15mg/日としており^{20, 30, 32, 33)}、その他は 10mg²⁰⁾、22.5mg³¹⁾、30mg³³⁾、39mg²⁹⁾、60mg、72mg²⁸⁾であった。維持量については 21mg/日³⁰⁾~100mg/日²⁰⁾であり、概ね欧州での投与量と違いはなかった。また、痙攣や不整脈などの重篤な有害事象の報告も本邦からはない。3,4-DAP の代謝には N-アセチル化転移酵素 2 (N-acetyltransferases 2 : NAT2) が関与し、NAT2 遺伝子の多型によりその活性が異なると報告されており³⁵⁾、寛解維持量が症例ごとに異なる一因と考えられている。その他の観察研究では、食前に服用したほうが吸収率がよいことや¹⁰⁾、注射薬による静脈注射での投与量は経口投与量の 1/2~1/3 と同等であり、短時間で効果が出現し、かつ代謝が早いとされること^{1, 9)}、腫瘍性や非腫瘍性の違いによって効果に差を認めないことが報告されている^{11, 20)}。また、3,4-DAP 摂取中はベクロニウムに対する過敏性があ

り、全身麻酔の際には慎重な管理を要するとの報告もある³⁶⁾。

文献

- 1) Sanders DB. 3,4-Diaminopyridine (DAP) in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 811-816.
- 2) Maddison P. Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1275**: 78-84.
- 3) McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1567-1571.
- 4) Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; **86**: 44-48.
- 5) Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, et al. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 795-800.
- 6) Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000; **54**: 603-607.
- 7) Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 717-725.
- 8) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 893-902.
- 9) Lindquist S, Stangel M. Update on treatment options for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; **7**: 341-349.
- 10) Haroldsen PE, Musson DG, Hanson B, et al. Effects of Food Intake on the Relative Bioavailability of Amifampridine Phosphate Salt in Healthy Adults. *Clin Ther* 2015; **3**: 1555-1563.
- 11) Sanders DB, Juel VC, Harati Y, et al. 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 561-568.
- 12) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; **54**: 2176-2178.
- 13) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 823-826.
- 14) Lundh H, Nilsson O, Rosén I, Johansson S. Practical aspects of 3,4-diaminopyridine treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Acta Neurol Scand* 1993; **88**: 136-140.
- 15) Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, et al. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990; **40**: 1552-1556.
- 16) Sanders DB, Howard Jr JF, Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; **681**: 588-590.
- 17) Jenkyn LR, Brooks PL, Forcier RJ, et al. Remission of the Lambert-Eaton syndrome and small cell anaplastic carcinoma of the lung induced by chemotherapy and radiotherapy. *Cancer* 1980; **46**: 1123-1127.
- 18) Lundh H, Nilsson O, Rosén I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* 1984; **34**: 1324-1330.
- 19) Agoston S, van Weerden T, Westra P, Broekert A. Effects of 4-aminopyridine in Eaton Lambert Syndrome. *Br J Anaesth* 1978; **50**: 383-385.
- 20) 長沼亮滋, 矢部一郎, 高橋育子, ほか. ランバート・イートン筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine 治療効果の後方視的検討. *臨床神経学* 2018; **58**: 83-87.
- 21) Satoh K, Motomura M, Suzu H, et al. Neurogenic bladder in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *J Neurol Sci* 2001; **183**: 1-4.
- 22) Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 500-508.
- 23) Seneviratne U, de Silva R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Postgrad Med J* 1999; **75**: 516-520.
- 24) Kanzato N, Motomura M, Suehara M, Arimura K. Lambert-Eaton myasthenic syndrome with ophthalmoparesis and pseudoblepharospasm. *Muscle Nerve* 1999; **22**: 1727-1730.
- 25) Strupp M, Teufel J, Zwergal A, et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract* 2017; **7**: 65-76.
- 26) Schneider I, Kornhuber ME, Hanisch F. Long-term observation of incremental response and antibodies to voltage-gated calcium channels in patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: two case reports. *J Med Case Rep* 2015; **9**: 59.

- 27) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; **47**: 678-683.
- 28) 小原一葉, 平田 彰, 只野 豊, ほか. 3,4-diaminopyridin が一過性に ADL 拡大に寄与した Lambert-Eaton Myasthenic syndrome の2症例. *東京都医師会雑誌* 1998; **50**: 2041-2045.
- 29) 菊池昭夫, 小野寺淳一, 中島一郎, ほか. 若年発症の治療抵抗性 Lambert-Eaton 筋無力症候群における 3,4-diaminopyridine の効果. *神経治療学* 1999; **16**: 505-509.
- 30) 大石健一, 大矢 寧, 山本敏之, ほか. ランバート・イートン筋無力症候群に対する 3,4-ジアミノピリジン治療の動的筋力測定装置をもちいた定量的評価. *臨床神経学* 2001; **41**: 515-518.
- 31) Hiroi Y, Nakao T, Tsuchiya N, et al. Exacerbation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by an L-type Ca²⁺ channel antagonist. *Jpn Heart J* 2003; **44**: 139-144.
- 32) 上北久美, 石田 卓, 関根聡子, ほか. 3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の1例. *日本呼吸器学会雑誌* 2009; **47**: 76-80.
- 33) 片田栄一, 中村友彦, 渡邊宏久, ほか. 肺扁平上皮癌に合併した抗 P/Q 型 voltage-gated calcium channel 抗体陽性の Lambert-Eaton 症候群の1例. *臨床神経学* 2010; **50**: 17-19.
- 34) 福原和秀, 中野喜久雄, 鳥居 剛, 益田 武. 人工呼吸管理を要し, 3,4-diaminopyridine が奏効した肺小細胞癌による Lambert-Eaton 筋無力症候群の1例. *肺癌* 2014; **54**: 962-968.
- 35) Haraldsen PE, Sisic Z, Datt J, et al. Acetylator Status Impacts Amifampridine Phosphate (Firdapse™) Pharmacokinetics and Exposure to a Greater Extent Than Renal Function. *Clin Ther* 2017; **39**: 1360-1370.
- 36) Telford RJ, Hollway TE. The myasthenic syndrome: anaesthesia in a patient treated with 3,4 diaminopyridine. *Br J Anaesth* 1990; **64**: 363-366.

Clinical Question 11-3

11. LEMS の治療指針

LEMS に免疫治療をどのように行うか

推奨

- 免疫治療としては、経口ステロイドと免疫抑制薬を使用する（推奨提示 1C）。
- LEMS 症状増悪時には免疫グロブリン静注療法（推奨提示 1B）や血漿浄化療法（推奨提示 1C）を行う。

背景・目的

LEMS に対する免疫療法は 1981 年に Lang, Newsom-Davis らがはじめて報告した。腫瘍合併 LEMS 1 例と腫瘍非合併 LEMS 2 例に対し、単純血漿交換療法およびプレドニゾロンとアザチオプリンの併用療法が有効であった。さらに、患者由来の IgG を用いた動物実験で自己免疫機序を証明した¹⁾。

免疫療法は腫瘍非合併 LEMS で適応となるが、腫瘍合併 LEMS で 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) および腫瘍の治療にもかかわらず LEMS 症状が改善しない場合も適応となる²⁻⁴⁾。MG の治療に準じて経口ステロイドを開始し、ステロイドに対する反応が不十分もしくはステロイドによる有害事象がある場合にアザチオプリンなどの免疫抑制薬を併用する²⁻⁴⁾。症状増悪時には短期的な症状改善を目的とした血漿浄化療法^{5,6)}や免疫グロブリン静注療法 (IVIg)⁷⁾が行われる。Cochrane レビューでは、免疫療法のなかでエビデンスがあるのは IVIg のみである⁸⁾。150 例の LEMS 患者を対象としたオランダからの報告では、腫瘍合併 LEMS の 28/85 例 (33%)、腫瘍非合併 LEMS の 31/64 例 (48%) で免疫療法が使用されている⁹⁾。

解説・エビデンス

1) 経口ステロイドおよび免疫抑制薬

MG 治療に準じて経口ステロイドを開始する。プレドニゾロン 1~1.5mg/kg を隔日投与し、効果を確認したのち漸減する²⁾。経口ステロイドは、必要であれば腫瘍のスクリーニング時にも適応となりうる⁴⁾。免疫抑制薬は、第一選択としてアザチオプリン^{10,11)}が使用される。Maddison らは、腫瘍非合併 LEMS の治療において 47 例中 44 例 (94%) がプレドニゾロンで開始され、37 例 (84%) でアザチオプリンを併用したと報告している¹¹⁾。他にシクロスポリン^{11,12)}、メトトレキサート¹¹⁾、ミコフェノール酸モフェチル¹³⁾の報告がある。腫瘍合併 LEMS におけるアザチオプリンの使用は禁忌ではないが、Newsom-Davis はその効果発現に 15 ヶ月以上かかることから使用しない傾向にあると記載している²⁾。

2) 血漿浄化療法, IVIg

経口ステロイドおよび免疫抑制薬でも症状が改善しない場合や呼吸不全などの症状増悪時に

短期的な症状改善を目的として血漿浄化療法やIVIgが適応となる²⁾。Newsom-Davisらは、血漿浄化療法の改善ピークは10～20日間で、効果は約6週間持続するが、MGよりも改善のピークが遅いと報告している⁵⁾。

本邦ではMotomuraらが、単純血漿交換療法、二重膜濾過法、および免疫吸着療法のいずれも、臨床症状や電気生理学的検査およびP/Q型VGCC抗体価の改善を認めたと報告している¹⁴⁾。

IVIgはBainらによるランダム化二重盲検試験において有効性が確立している。症状改善のピークは2～4週で、8週までに効果は低下した⁷⁾。

3) リツキシマブ

症例報告レベルで、リツキシマブの有効性が報告されている¹⁵⁾。

文献

- 1) Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981; **2**: 224-226.
- 2) Newsom-Davis J. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 817-822.
- 3) Titulaer MJ, Lang B, Varschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 1098-1107.
- 4) Evoli A, Liguori R, Romani A, et al. Italian Working Group on Myasthenic Syndromes. Italian recommendations for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci* 2014; **35**: 515-520.
- 5) Newsom-Davis J, Murray N, Wray D, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrophysiological evidence for a humoral factor. *Muscle Nerve* 1982; **5**: S17-S20.
- 6) Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982; **11**: 570-575.
- 7) Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; **47**: 678-683.
- 8) Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (16): CD003279.
- 9) Lipka AF, Boldingh ML, van Zwet EW, et al. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2020; **94**: e511-e520.
- 10) Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984; **34**: 480-485.
- 11) Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 212-217.
- 12) Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 500-508.
- 13) Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003; **23**: 191-198.
- 14) Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, et al. Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ther Apher* 2000; **4**: 287-290.
- 15) Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 671-673.

索引

数字

3,4-DAP (3,4-ジアミノピリジン) 180, 183

欧文

A

AChR 抗体 2
agrin 2, 109
APRIL 9

B

BAFF 9
Basedow 病 16

C

C5b-9 77
CD20 標的薬 80
compound muscle action potential (CMAP) 22

D

double filtration plasmapheresis (DFPP) 74

E

early fast-acting treatment strategy (EFT) 54
EOMG 7, 31
experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) 77

F

fast-acting treatment (FT) 54

G

glucocorticoid responsive element (GRE) 63

H

Horner 症候群 95

I

IL-17 9

IL-21 9

immune checkpoint inhibitor (ICI) 114
immunoadsorption plasmapheresis (IAPP) 74
intravenous immunoglobulin (IVIg) 71, 134

J

juvenile myasthenia gravis 126

K

Kv1.4 2

L

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) 154
LOMG 7, 31, 100
LRP4 抗体 (LDL 受容体関連蛋白質 4 抗体) 2, 109

M

main immunogenic region (MIR) 3
membrane attack complex (MAC) 77
MG composite 25
MG-ADL スケール 25
MG-QOL15r 25
MGFA Postintervention Status 25
MGFA 分類 25
minimal manifestations (MM) 41
MuSKMG 32, 103
MuSK 抗体 2
myasthenia gravis (MG) 2
myasthenic crisis 116

N

non-myasthenic symptoms 14
noninvasive ventilation (NIV) 111

P

paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) 167
paraneoplastic neurological syndromes (PNS) 167, 173
PCD-LEMS 167
plasma exchange (PE) 74
plasmapheresis (PP) 74
postthymectomy myasthenia gravis 5

P/Q 型 VGCC 抗体 155, 162

Q

QMG スコア 25

QOL 39

R

ryanodine receptor 2

S

seronegative MG (SNMG) 32, 107, 109

single fiber electromyogram (SFEMG) 23

small cell lung cancer (SCLC) 173

T

TAMG 16, 31

Tfh 細胞 9

THMG 58

Th 細胞 9

titin 2

TNM 分類 5

transition 152

Treg 細胞 9

V

voltage-gated calcium channels (VGCCs) 154

和文

あ

アイスパック試験 22

アザチオプリン 86, 131

アセチルコリン受容体抗体 2

アンペノニウム 84

い

易疲労性 14

飲酒 123

え

疫学 36, 172

エクリズマブ 3, 77

エドロホニウム 84

エドロホニウム試験 22

お

オビヌツズマブ 80

オフアツムマブ 80

か

過形成胸腺 7, 58

カルシニューリン阻害薬 66

眼筋型 MG 31, 90, 92, 95

眼瞼下垂 14, 95, 150

眼瞼の易疲労性試験 22

患者数 36, 172

眼症状 14, 150

関節リウマチ 16

顔面筋力低下 14

き

気管挿管 111

喫煙 123

球症状 14

胸腺腫 5

胸腺腫関連 MG 16, 31

胸腺摘除 57, 59, 104, 137

筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体 2

く

クリーゼ 41, 59, 111, 116

クレアチンキナーゼ 115

け

経口ステロイド 63, 92, 104, 131, 187

軽微症状 41

血漿浄化療法 74, 134

腱反射 163

こ

後期発症 MG 7, 31, 100

膠原病 16

抗コリンエステラーゼ薬 84, 95, 104, 140

甲状腺疾患 16

高用量経口ステロイド療法 63

呼吸困難 15

骨格筋症状 14

さ

サイトカイン 9

サブタイプ 31

し

死因 41
 歯科治療 124
 シクロスポリン 66, 131
 シクロホスファミド 87, 131
 四肢筋力低下 14, 163
 ジスチグミン 84
 実験的重症筋無力症 77
 社会的不利益 39
 弱視 150
 重症筋無力症 2
 術後クリーゼ 59, 111
 出産 118, 124
 主要免疫原性領域 3
 小細胞肺癌 173
 症状改善レベル 38
 小児期発症 MG 126, 130, 134, 137, 140, 150
 小児期発症眼筋型 MG 144
 小児期発症潜在性全身型 MG 144
 小児期発症全身型 MG 148
 自律神経障害 163
 神経内分泌癌 155
 人工呼吸器管理 112
 新生児 MG 119
 診断基準 (LEMS) 160
 診断基準 (MG) 20

す

ステロイドパルス 69, 92

せ

生活指導 123
 制御性 T 細胞 9
 全身性エリテマトーデス 16

そ

増悪因子 123
 早期速効性治療戦略 54
 早期発症 MG 7, 31
 速効性治療 54

た

タクロリムス 66, 131
 単純血漿交換 74
 単線維筋電図 23

ち

長期予後 41

て

低用量経口ステロイド療法 63
 電位依存性カルシウムチャネル 154
 テンシロン試験 22

と

ドライマウス 155

な

ナファゾリン 95

に

二重膜濾過血漿交換法 74
 日内変動 14
 ニボルマブ 114
 妊娠 118, 124

ね

ネオスチグミン 84

は

廃用性弱視 150
 橋本病 16
 反復刺激試験 22, 159

ひ

非骨格筋症状 14
 非侵襲的換気療法 111
 非ステロイド免疫抑制薬 66
 ヒト化モノクローナル抗体 3
 病原性自己抗体 162
 ピリドスチグミン 84, 92

ふ

複合筋活動電位 22
 複視 14, 95
 不眠 39
 プレドニゾロン 63

へ

ペムプロリズマブ 114
 ヘルパー T 細胞 9

ほ

傍腫瘍性小脳変性症 167
傍腫瘍性神経症候群 167, 173
補体標的薬 77

み

ミコフェノール酸モフェチル 87, 131

め

メチルプレドニゾロン静脈内投与 69
メトトレキサート 87
免疫学的監視機構 173
免疫吸着療法 74
免疫グロブリン静注療法 71, 134
免疫チェックポイント阻害薬 114

よ

抑うつ 39

予後 173

ら

ランバート・イートン筋無力症候群 154

り

リツキシマブ 80, 104, 131
両眼視機能 150
リンパ球 9

ろ

濾胞性ヘルパー T 細胞 9

わ

ワクチン接種 124

重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022

2022 年 5 月 18 日 第 1 刷発行
2022 年 8 月 30 日 第 2 刷発行

監修者 日本神経学会
発行者 小立健太
発行所 株式会社 南 江 堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号
☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239
ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>
印刷・製本 真興社
装丁 葛巻知世 (Amazing Cloud Inc.)

Practical Guideline for Myasthenia Gravis (MG) and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) 2022
© Societas Neurologica Japonica, 2022

定価は表紙に表示してあります。
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。
ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-20178-5

本書の無断複製を禁じます。

JCOPY〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構 (TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書の複製 (複写, スキャン, デジタルデータ化等) を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」等) を除き禁じられています。大学, 病院, 企業等の内部において, 業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用であっても, 代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。

CQ1-1 MG の病因は何か

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

("myasthenia"[MeSH] Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012) and "musk" [MeSH]

検索結果 293 件

("myasthenia"[MeSH] Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012) and "lrp4" [MeSH]

検索結果 17 件

上記に加え、2013～2019 年の重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ1-2 胸腺腫の病態

■ 検索式・参考にした二次資料

重要な論文をハンドサーチした。

CQ1-3 過形成胸腺の病態

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 2 月 6 日)

"myasthenia gravis and thymic hyperplasia"

Limits: Humans, English, Publication Date from 2000 to 2018)

検索結果 217 件

医中誌 (検索 2019 年 2 月 6 日)

"重症筋無力症 and 過形成"

Limits: 会議録除く

Publication date from 2000 to 2018

検索結果 48 件

重要な論文をハンドサーチで追加した。

CQ1-4 リンパ球やサイトカインの病態

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 2 月 6 日)

"myasthenia gravis and (immunopathogenesis or lymphocyte or cytokine)"

Limits: Humans, English, Publication Date from 2000 to 2018)

検索結果 596 件

医中誌 (検索 2019 年 2 月 6 日)

"重症筋無力症 and (リンパ球 or サイトカイン or 免疫病態) "

Limits: 会議録除く

Publication date from 2000 to 2018

検索結果 125 件

CQ 2-1 MG はどのような症状を呈するか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 5 日)

myasthenia gravis[majr:noexp] AND (signs and symptoms[majr]) Limits : Human, English, Japanese, Publication date from 1983 to 2012

検索結果 245 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 5 日)

(重症筋無力症/MTH and (徴候と症状/TH or 徴候と症状/AL)) and (PT=会議録除く)

検索結果 99 件

上記に加え、2013～2019 年の重要な論文をハンドサーチで追加した。

CQ2-2 筋無力症状以外に注意すべき症状や合併疾患は

■検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ 3-1 MG の診断はどのように行うか

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis/diagnosis"[Mesh] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh])	6,182
#02	"Blepharoptosis"[Mesh] OR "Edrophonium"[Mesh] OR "Muscle Tonus"[Mesh] OR "Electric Stimulation"[Mesh] OR "Electromyography"[Mesh]	205,420
#03	#1 AND #2	1,271
#04	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND diagnos*[TIAB] AND (Blepharoptosis[TIAB] OR Ptosis[TIAB] OR ice-pack test*[TIAB] OR ice test*[TIAB] OR Edrophonium[TIAB] OR tension[TIAB] OR "repetitive nerve stimulation"[TIAB] OR "single fiber electromyography"[TIAB])	557
#05	#3 OR #4	1,614
#06	#5 AND 2013:2019[DP]	269
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	254
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#8 OR #9 OR #10	1
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	7
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR (clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	8
#14	(#12 OR #13) NOT #11	11
#15	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR (cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	84
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	79

検索件数 91 (#11+#14+#16) 件

Cochrane (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis".tiab,kw	536
#02	diagnos*.tiab,kw	209,959
#03	Blepharoptosis.tiab,kw OR Ptosis.tiab,kw OR ice-pack test*.tiab,kw OR ice test*.tiab,kw OR Edrophonium.tiab,kw OR tension.tiab,kw OR "repetitive nerve stimulation".tiab,kw OR "single fiber electromyography".tiab,kw	10,367
#04	#1 AND #2 AND #3	16
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	9
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	9

検索件数 9 (#07) 件

さらに、重症筋無力症診療ガイドライン 2014 作成時に検索された文献から CQ3-1 に関連する文献を引用した。医中誌からはエビデンスとなる文献は検索されなかった。

CQ3-2 MG 症状と患者 QOL の評価法は

■検索式・参考にした二次資料
重要な文献をハンドサーチで追加した.

CQ3-3 成人 MG はどのようなサブタイプに分類されるか

■検索式・参考にした二次資料
重要な文献をハンドサーチで検索した.

CQ4-1 我が国にはどのくらいの MG 患者がいるか

■検索式・参考にした二次資料
重要な文献をハンドサーチで検索した.

CQ4-2 MG 患者がおかれた現状は (症状, QOL レベル, 社会的不利益)

■検索式・参考にした二次資料
重要な文献をハンドサーチした

CQ4-3 MG の長期予後や死因は

■検索式・参考にした二次資料
PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)
#57AddSearch #55 AND #56 Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 201225003:08:02 #56AddSearch myasthenia gravis[majr:noexp] Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012462203:07:05 #55AddSearch cause of death[mesh] OR prognosis[sh] OR followup studies[mesh]460895
検索結果 250 件

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日～2018 年 12 月 31 日)
"myasthenia gravis"[All Fields] AND ("prognosis"[MeSH Terms] OR "cause of death"[MeSH

Terms]) AND (("2012/09/01" [PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

検索結果 160 件

("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR "myasthenia gravis"[All Fields]) AND
(("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) OR
("mortality" [Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR
"survival"[MeSH Terms])) AND ("2012/09/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])

検索結果 247 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

重症筋無力症/MTH) and (PT=会議録除く SH=予後) 重症筋無力症/MTH and (死因/TH or 死因/AL)

検索結果 16 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日～2018 年 12 月 31 日)

(重症筋無力症/TH or 重症筋無力症/AL) and ((予後/TH or 予後/AL) or (死因/TH or 死因/AL)) and (DT=2012:2018 PT=会議録除く)

検索結果 117 件

(重症筋無力症/TH or 重症筋無力症/AL) and (死亡率/TH or 死亡率/AL) (#2) and (DT=2012:2018)

検索結果 49 件

重要な文献をハンドサーチで追加した.

CQ5-1-1 治療上の基本的な考え方は

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年まで)

("myasthenia gravis [majr:noexp] AND (strateg* OR target OR treatment outcome[mesh] OR quality of life[mesh] OR lifetime course OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR remission* OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Depression)

Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 132 件. 重要な文献をハンドサーチで追加した.

PubMed (2013 から 2019 年)

myasthenia gravis, (strategy OR target OR treatment outcome[mesh] OR quality of life[mesh] OR lifetime course OR Immunosuppressive Agents[Mesh] OR plasmapheresis[Major] OR intravenous immunoglobulin[mesh] OR methylprednisolone[mesh])

-852 件

CQ5-1-2 早期速効性治療戦略とは何か

■検索式・参考にした二次資料

myasthenia gravis, (strategy OR target OR treatment outcome[mesh] OR quality of life[mesh] OR lifetime course OR Immunosuppressive Agents[Mesh] OR plasmapheresis[Major] OR intravenous immunoglobulin[mesh] OR methylprednisolone[mesh]) -852 件

myasthenia gravis, early fast-acting, (strategy OR target OR treatment outcome OR quality of life OR lifetime course OR Immunosuppressive Agents)-4 件

CQ5-2-1 非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除はどのような患者で行われるか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 7 月 27 日から 2020 年 3 月 10 日)

myasthenia gravis/surgery[majr:noexp] AND thymectomy[mesh] AND (onset OR effect* OR effica* OR indication* OR applica*)

Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 87 件

PubMed PubMed (検索 2012 年 7 月 27 日から 2020 年 3 月 10 日)

("Thymus Gland/abnormalities"[Mesh] OR Thymic abnormalities) AND myasthenia gravis

Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 2000 to 2012

検索結果 39 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ5-2-2 胸腺摘除の周術期における注意点は

■検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで検索した。

CQ5-3-1 経口ステロイドをどのように使用するか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis/drug therapy"[Mesh] OR ("Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh])	2,132
#02	("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Steroids"[Mesh]) AND "Administration, Oral"[Mesh]	14,641
#03	#1 AND #2	22
#04	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (Corticosteroid*[TIAB] OR steroid*[TIAB] OR prednisolone[TIAB]) AND oral[TIAB]	135
#05	#3 OR #4	143
#06	#5 AND 2013:2019[DP]	48
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	48
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#11	#8 OR #9 OR #10	4
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	2
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	1
#14	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	17
#15	(#12 OR #13 OR #14) NOT #11	17
#16	#7 NOT (#11 OR #15)	27

検索件数 48 (#11+#15+#16) 件

Cochrane (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis".tiab,kw	536
#02	Corticosteroid*.tiab,kw OR steroid*.tiab,kw OR prednisolone.tiab,kw	48,772
#03	oral.tiab,kw	150,646
#04	#1 AND #2 AND #3	17
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	13
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	13

検索件数 13 (#07) 件

さらに、重症筋無力症診療ガイドライン 2014 作成時に検索された文献から CQ5-3-1 に関連する文献を引用した。医中誌からはエビデンスとなる文献は検索されなかった。

CQ5-3-2 非ステロイド免疫抑制薬をどのように使用するか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索日 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis"[Mesh]	14,381
#02	"Tacrolimus"[Mesh] OR "Cyclosporine"[Mesh] OR "Calcineurin Inhibitors"[Mesh] OR "Calcineurin Inhibitors"[PA]	41,523
#03	#1 AND #2	109
#04	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (Tacrolimus[TIAB] OR Cyclosporin*[TIAB] OR Calcineurin Inhibitor*[TIAB] OR Calcineurin Antagonist*[TIAB] OR Calcineurin Blocker*[TIAB])	216
#05	#3 OR #4	239
#06	#5 AND 2013:2019[DP]	71
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	70
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	5
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	4
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#8 OR #9 OR #10	6
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#14	(#12 OR #13) NOT #11	4
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	15
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	15

検索件数 25 (#11+#14+#16) 件

Cochrane (検索日 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis".ti,ab,kw	536
#02	Tacrolimus:ti,ab,kw OR Cyclosporin*:ti,ab,kw OR Calcineurin Inhibitor*:ti,ab,kw OR Calcineurin Antagonist*:ti,ab,kw OR Calcineurin Blocker*:ti,ab,kw	10,821
#03	#1 AND #2	34
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	22
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	22

検索件数 22 (#6) 件

医中誌（検索日 2019 年 4 月 13 日）

No.	検索式	検索件数
#01	重症筋無力症/TH	8,270
#02	Tacrolimus/TH or Ciclosporin/TH or "Calcineurin Inhibitors"/TH	26,188
#03	#1 and #2	553
#04	〈筋無力/TI or MG/TI〉 and (Tacrolimus/TA or タクロリムス/TA or Ciclosporin/TA or Cyclosporine/TA or シクロスポリン/TA or "Calcineurin Inhibitor"/TA or カルシニューリン阻害/TA or 非ステロイド免疫抑制/TA)	309
#05	#3 or #4	600
#06	#5 and (DT=2013:2019)	187
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	9
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1
#10	#7 or #8 or #9	9
#11	#6 and 介入研究/TH	1
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#14	〈#11 or #12 or #13〉 not #10	1
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	12
#16	#6 and (RD=比較研究)	7
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	5
#18	〈#15 or #16 or #17〉 not (〈#10 or #14〉)	15

検索件数 25 (#10+#14+#18) 件

重要な文献をハンドサーチで追加した（重症筋無力症診療ガイドライン 2014 に引用された CQ5-3-2 に関連する文献を含む）。

CQ5-4 メチルプレドニゾン静脈内大量投与（ステロイドパルス療法）をどのように行うか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2019 年 4 月 25 日）

myasthenia gravis[majr:noexp] AND "Methylprednisolone"[MeSH]

CQ5-5 免疫グロブリン静注療法をどのように行うか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 2 月 6 日)

myasthenia gravis[majr:noexp] AND ("Immunoglobulins, Intravenous" [Mesh] OR IVIG)

Limits: Human, English, Japanese, Publication date from 1983 to 2012

検索結果 222 件

医中誌 (検索 2019 年 2 月 6 日)

(重症筋無力症/MTH) and (PT=会議録除く) and ((Immunoglobulins/TH or Immunoglobulins/AL)) and (PT=会議録除く SH=治療的利用)

検索結果 45 件

CQ5-6 血漿浄化療法はどのように行うか

■検索式・参考にした二次資料

検索日: 2019 年 4 月 13 日

No.	検索式 PubMed	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis/therapy"[Majr]	3,482
#02	"Plasmapheresis"[Mesh] OR "Immunosorbent Techniques"[Mesh] OR "Plasma Exchange"[Mesh]	169,409
#03	#1 AND #2	422
#04	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (Plasmapheresis[TIAB] OR Plasmaphereses[TIAB] OR "Plasma Exchange"[TIAB] OR Immunosorbent[TIAB] OR Immunoabsorption[TIAB])	792
#05	#3 OR #4	951
#06	#5 AND 2013:2019[DP]	183
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	174
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	3
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	5
#11	#8 OR #9 OR #10	9

#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	13
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	14
#14	(#12 OR #13) NOT #11	15
#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	42
#16	#15 NOT (#11 OR #14) 検索数 58(#11+ #14+ #16)件	34

検索日：2019年4月13日(土)

No.	検索式 医中誌	検索件数
#01	重症筋無力症/TH	8,270
#02	プラズマフェレーシス/TH or 二重濾過血漿交換/TH or 免疫吸着法/TH	
#03	#1 and #2	338
#04	筋無力/TI and (プラズマフェレーシス/TA or 二重濾過/TA or 二重膜濾過/TA or 血漿交換/TA or 免疫吸着/TI or 血液浄化/TI)	393
#05	#3 or #4	550
#06	#5 and (DT=2013:2019)	100
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	4
#08	#6 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1
#10	#7 or #8 or #9	4
#11	#6 and 介入研究/TH	1
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	1
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	7
#16	#6 and (RD=比較研究)	5
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	9

検索件数 14 (#10+ #14+ #18) 件

検索日：2019年4月13日(土)		
No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	Plasmapheresis:ti,ab,kw OR Plasmaphereses:ti,ab,kw OR "Plasma Exchange":ti,ab,kw OR Immunosorbent:ti,ab,kw OR Immunoabsorption:ti,ab,kw	9,554
#03	#1 AND #2	107
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	65
#05	#4 CDSR	1
#06	#4 CCRCT	64

検索件数 65 (#05+ #06) 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ5-7-1 補体標的薬（エクリズマブなど）をどのように用いるか

■検索式・参考にした二次資料

Cochrane Library：検索日 2019年4月13日(土)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	eculizumab:ti,ab,kw OR Complement:ti,ab,kw	4,398
#03	#1 AND #2	44
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	40
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	40

Pubmed：検索日 2019年4月13日(土)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]	5,404
#02	"eculizumab" [Supplementary Concept]	803
#03	"Complement System Proteins"[Mesh] OR "Receptors, Complement"[Mesh]	72,291
#04	#1 AND (#2 OR #3)	50

#05	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (eculizumab[TIAB] OR Complement[TIAB])	319
#06	#4 OR #5	343
#07	#6 AND 2013:2019[DP]	96
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	92
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#12	#9 OR #10 OR #11	2
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	6
#14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	8
#15	(#13 OR #14) NOT #12	10
#16	#8 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	13
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	7

医中誌：検索日：2019年4月13日(土)

No.	検索式	検索件数
#01	重症筋無力症/TH	8,270
#02	eculizumab/TH or 補体/TH or 補体受容体/TH	11,166
#03	#1 and #2	41
#04	筋無力/TI and (eculizumab/TA or エクリズマブ/TA or 補体/TA)	35
#05	#3 or #4	64
#06	#5 and (DT=2013:2019)	38
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#08	#6 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0

#10	#7 or #8 or #9	0
#11	#6 and 介入研究/TH	9
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	1
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	10
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	10
#16	#6 and (RD=比較研究)	0
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	2
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	3

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

CQ5-7-2 CD20 標的薬（リツキシマブなど）をどのように用いるか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed ("myasthenia gravis" [Majr:NoExp]) AND ("rituximab") Limit:Human, English, Japanese, Publication Date from 1983-2012

検索結果 33 件

PubMed 検索日：2019 年 4 月 13 日(土) 検索年 2013-2019 年

- #01 "Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]
- #02 "Rituximab"[Mesh] OR "Antigens, CD20"[Mesh]
- #03 #1 AND #2
- #04 "Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (Rituximab[TIAB] OR CD20[TIAB])
- #05 #3 OR #4
- #06 #5 AND 2013:2019[DP]
- #07 #6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])
- #08 #7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])
- #09 #7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])
- #10 #7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR

"Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])

#11 #8 OR #9 OR #10

#12 #7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))

#13 #7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))

#14 (#12 OR #13) NOT #11

#15 #7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))

#16 #15 NOT (#11 OR #14)

検索結果 #11 7件、 #14 5件、 #16 14件

The Cochrane Library 検索日：2019年4月13日(土) 検索年 2013-2019年

#01 "Myasthenia Gravis":ti,ab,kw

#02 Rituximab:ti,ab,kw OR CD20:ti,ab,kw

#03 #1 AND #2

#04 #3 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019

#05 #4 CDSR

#06 #4 CCRCT

検索結果 23件

#01 重症筋無力症/TH

#02 Rituximab/TH or CD20 抗原/TH

#03 #1 and #2

#04 筋無力/TI and (Rituximab/TA or リツキシマブ/TA or リツキサン/TA or CD20/TI)

#05 #3 or #4

#06 #5 and (DT=2013:2019)

#07 #6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)

#08 #6 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)

#09 #6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)

#10 #7 or #8 or #9

#11 #6 and 介入研究/TH

#12 #6 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)

#13 #6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)

#14 (#11 or #12 or #13) not #10

#15 #6 and (疫学研究特性/TH or 疫学の研究デザイン/TH)

#16 #6 and (RD=比較研究)

#17 #6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)

#18 (#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)

検索結果#10 1件、 #14 2件、 #18 1件

その他重要な文献をハンドサーチした。

CQ5-8 抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 4 月 13 日)

#01	"Myasthenia Gravis/drug therapy"[Mesh] OR ("Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh])	2,132
#02	"Cholinesterase Inhibitors"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[PA]	52,005
#03	#1 AND #2	828
#04	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND cholinesterase inhibitor*[TIAB]	158
#05	#3 OR #4	946
#06	#5 AND 2013:2019[DP]	106
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	97
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	3
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#11	#8 OR #9 OR #10	4
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	4
#14	(#12 OR #13) NOT #11	3

#15	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	20
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	18

検索結果 25 件

医中誌 (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	重症筋無力症/TH and (SH=治療, 薬物療法)	2,653
#02	重症筋無力症/TH and 薬物療法/TH	956
#03	"Cholinesterase Inhibitors"/TH	8,579
#04	(#1 or #2) and #3	444
#05	筋無力/TI and (抗コリンエステラーゼ/TA or "Cholinesterase Inhibitor"/TA)	573
#06	#4 or #5	614
#07	#6 and (DT=2013:2019)	160
#08	#7 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	9
#09	#7 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#10	#7 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	5
#11	#8 or #9 or #10	9
#12	#7 and 介入研究/TH	1
#13	#7 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#14	#7 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#15	(#12 or #13 or #14) not #11	1
#16	#7 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	4
#17	#7 and (RD=比較研究)	0
#18	#7 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#19	(#16 or #17 or #18) not (#11 or #15)	6

検索結果 16 件

Cochrane (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	cholinesterase inhibitor*:ti,ab,kw	1,587
#03	#1 AND #2	28
#04	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	16
#05	#5 CDSR	2
#06	#5 CCRCT	14

検索結果 16 件

二次資料

重症筋無力症診療ガイドライン 2014

CQ5-9 その他の免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートなど）をどのように用いるか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis/drug therapy"[Mesh] OR ("Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh])	2,132
#02	"Azathioprine"[Mesh] OR "Methotrexate"[Mesh] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh]	100,146
#03	("Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[PA]) NOT ("Cholinesterase Inhibitors"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[PA])	327,224
#04	#1 AND (#2 OR #3)	468
#05	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (Azathioprine[TIAB] OR Methotrexate[TIAB] OR Cyclophosphamide[TIAB] OR "Mycophenolic Acid"[TIAB] OR "Mycophenolate Mofetil"[TIAB])	394
#06	#4 OR #5	708
#07	#6 AND 2013:2019[DP]	158
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	152
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	2
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	3

#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#12	#9 OR #10 OR #11	7
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	5
#14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
#15	(#13 OR #14) NOT #12	6
#16	#8 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	48
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	44

医中誌 (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検案件数
#01	重症筋無力症/TH and (SH=治療, 薬物療法)	2,653
#02	重症筋無力症/TH and 薬物療法/TH	956
#03	Azathioprine/TH or Methotrexate/TH or Cyclophosphamide/TH or "Mycophenolic Acid"/TH	45,675
#04	免疫抑制剤/TH not "Cholinesterase Inhibitors"/TH	147,339
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	572
#06	筋無力/TI and (Azathioprine/TA or アザチオプリン/TA or Methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or Cyclophosphamide/TA or シクロホスファミド/TA or シクロフォスファミド/TA or "Mycophenolic Acid"/TA or ミコフェノール/TA)	42
#07	#5 or #6	591
#08	#7 and (DT=2013:2019)	172
#09	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	8
#10	#8 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	2
#12	#9 or #10 or #11	8
#13	#8 and 介入研究/TH	4
#14	#8 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	1
#16	(#13 or #14 or #15) not #12	4

#17	#8 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	13
#18	#8 and (RD=比較研究)	5
#19	#8 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	5
#20	(#17 or #18 or #19) not (#12 or #16)	15

Cochrane (検索 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	Azathioprine:ti,ab,kw OR Methotrexate:ti,ab,kw OR Cyclophosphamide:ti,ab,kw OR "Mycophenolic Acid":ti,ab,kw OR "Mycophenolate Mofetil":ti,ab,kw	24,289
#03	#1 AND #2	75
#04	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	47
#05	#5 CDSR	0
#06	#5 CCRCT	47

二次資料

重症筋無力症診療ガイドライン 2014

CQ6-1 眼筋型 MG 治療の基本的な考え方は

■検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで検索した

CQ 6-2 眼筋型 MG に対する免疫療法をどのように行うか

■検索式・その他参考とした検索式

The Cochrane Library 検索日：2019 年 4 月 13 日(土) 検索年 2013-2019 年

#01 "Myasthenia Gravis":ti,ab,kw

#02 ocular:ti,ab,kw OR oculomotor:ti,ab,kw OR ophthalm*:ti,ab,kw OR eye:ti,ab,kw

#03 immunosuppressant*:ti,ab,kw OR immunosuppressive agent*:ti,ab,kw OR Glucocorticoid*:ti,ab,kw OR "steroid pulse therapy":ti,ab,kw OR "Methylprednisolone pulse":ti,ab,kw OR Intravenous Immunoglobulin*:ti,ab,kw OR acetylcholinesterase

inhibitor*:ti,ab,kw

#04 #1 AND #2 AND #3

#05 #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019

#06 #5 CDSR

#07 #5 CCRCT

検索結果 #06 2件、 #07 7件

PubMed 検索日：2019年4月13日(土) 検索年 2013-2019年

#01 "Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]

#02 "Oculomotor Muscles"[Mesh] OR "Ophthalmic Nerve"[Mesh] OR "Eye Movements"[Mesh] OR "Eye"[Mesh] OR "Eye Diseases"[Mesh]

#03 "Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[PA] OR "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[PA]

#04 #1 AND #2 AND #3

#05 "Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (ocular[TIAB] OR oculomotor[TIAB] OR ophthalm* [TIAB] OR eye[TIAB]) AND (immunosuppressant*[TIAB] OR immunosuppressive agent*[TIAB] OR Glucocorticoid*[TIAB] OR "steroid pulse therapy"[TIAB] OR "Methylprednisolone pulse"[TIAB] OR Intravenous Immunoglobulin*[TIAB] OR acetylcholinesterase inhibitor*[TIAB])

#06 #4 OR #5

#07 #6 AND 2013:2019[DP]

#08 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])

#09 #8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])

#10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])

#11 #8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])

#12 #9 OR #10 OR #11

#13 #8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))

#14 #8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))

#15 (#13 OR #14) NOT #12

#16 #8 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))

#17 #16 NOT (#12 OR #15)

検索結果 #12 3件 #15 1件 #17 23件

医中誌 検索日：2019年4月13日(土) 検索年 2013-2019年

#01 重症筋無力症/TH

#02 眼筋/TH or 眼球運動/TH or 眼神経/TH

#03 免疫抑制剤/TH or Glucocorticoids/TH or (静脈内注入/TH and IgG/TH) or "Cholinesterase Inhibitors"/TH or 副腎皮質ホルモン/TH

#04 #1 and #2 and #3

#05 筋無力/TI and (眼筋/TA or 眼球運動筋/TA or 眼神経/TA or 眼球運動/TA) and (免疫療法/TA or 免疫抑制/TA or Glucocorticoid/TA or グルココルチコイド/TA or 副腎皮質ステロイド/TA or ステロイドパルス/TA or 経静脈の免疫グロブリン療法/TA or アセチルコリンエステラーゼ阻害/TA)

#06 #4 or #5

#07 #6 and (DT=2013:2019)

#08 #7 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)

#09 #7 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)

#10 #7 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)

#11 #8 or #9 or #10

#12 #7 and 介入研究/TH

#13 #7 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)

#14 #7 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)

#15 (#12 or #13 or #14) not #11

#16 #7 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)

#17 #7 and (RD=比較研究)

#18 #7 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)

#19 (#16 or #17 or #18) not (#11 or #15)

検索結果 #11 3件、 #19 5件

その他重要な文献をハンドサーチした。

CQ6-3 眼筋型 MG に対する対症療法をどのように行うか

■ 検索式・参考にした二次資料

Pub Med (検索日 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	"Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh] OR ("Myasthenia Gravis"[Mesh] AND ("Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR "Ophthalmic Solutions"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[PA]))	6,848
#02	"Oculomotor Muscles"[Mesh] OR "Ophthalmic Nerve"[Mesh] OR "Eye Movements"[Mesh] OR "Blepharoptosis"[Mesh]	61,512
#03	#1 AND #2	240
#04	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (ocular[TIAB] OR oculomotor[TIAB] OR ophthalm*[TIAB] OR eye[TIAB] OR Blepharoptosis[TIAB] OR Blepharoptoses[TIAB] OR diplopia*[TIAB] OR external ocular pals*[TIAB] OR "external ophthalmoplegia"[TIAB]) AND (symptomatic therap*[TIAB] OR surgery[TIAB] OR surgical[TIAB] OR acetylcholinesterase inhibitor*[TIAB] OR eye drop*[TIAB])	179
#05	#3 OR #4	391
#06	#5 AND 2011:2019[DP]	100
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	95
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	2
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#11	#8 OR #9 OR #10	2
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	4
#14	#7 AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh] OR "Epidemiologic Research Design"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	33
#15	(#12 OR #13 OR #14) NOT #11	34
#16	#7 NOT (#11 OR #15)	59

検索結果 95 件 (#11+#15+#16)

Cochrane Library (検索日 2019 年 4 月 13 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	ocular:ti,ab,kw OR oculomotor:ti,ab,kw OR ophthalm*:ti,ab,kw OR eye:ti,ab,kw OR Blepharoptosis:ti,ab,kw OR Blepharoptoses:ti,ab,kw OR diplopia*:ti,ab,kw OR "external ocular palsy":ti,ab,kw OR "external ophthalmoplegia":ti,ab,kw	36,427
#03	therapy:ti,ab,kw OR surgery:ti,ab,kw OR surgical:ti,ab,kw OR acetylcholinesterase inhibitor*:ti,ab,kw OR "eye drops":ti,ab,kw OR treatment:ti,ab,kw	956,215
#04	#1 AND #2 AND #3	35
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2011 to Apr 2019	31
#06	#5 CDSR	3
#07	#5 CCRCT	28

検索結果 31 件 (#06+#07)

重症筋無力症診療ガイドライン 2014, CQ5-4「眼瞼下垂に対する対症療法はどのように行うか」作成時に検索された文献から関連する文献を引用した。

医中誌からエビデンスとなる文献は検索されなかった。

CQ7-1 後期発症 MG (g-LOMG) の治療をどのように行うか

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 4 月 13 日)

“Myasthenia gravis” AND (“late-onset” OR “aged” OR “elderly”)

医中誌 (検索 2019 年 4 月 13 日)

(重症筋無力症) AND (遅発性 or 高齢者 or 中年)

CQ7-2 MuSK 抗体陽性 MG (MuSK-MG) の治療をどのように行うか

pubmed

検索日 : 2020 年 3 月 31 日 (火)

No.	検索式	検索 件数
#01	“Myasthenia Gravis/therapy” [Mesh]	5,769
#02	muscle-specific kinase*[TIAB] OR MuSK[TIAB]	2,462
#03	#1 AND #2	192
#04	“Myasthenia Gravis” [TIAB] AND (muscle-specific kinase*[TIAB] OR MuSK[TIAB]) AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB])	271
#05	#3 OR #4	323
#06	#5 AND 2013:2020[DP]	188
#07	#6 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	181
#08	#7 AND (“Meta-Analysis” [PT] OR “Meta-Analysis as Topic” [Mesh] OR “meta-analysis” [TIAB])	1
#09	#7 AND (“Cochrane Database Syst Rev” [TA] OR “Systematic Review” [PT] OR “Systematic Reviews as Topic” [Mesh] OR “systematic review” [TIAB])	2
#10	#7 AND (“Practice Guideline” [PT] OR “Practice Guidelines as Topic” [Mesh] OR “Consensus” [Mesh] OR “Consensus Development Conferences as Topic” [Mesh] OR “Consensus Development Conference” [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	2
#11	#8 OR #9 OR #10	5
#12	#7 AND (“Randomized Controlled Trial” [PT] OR “Randomized Controlled Trials as Topic” [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	3
#13	#7 AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5
#14	(#12 OR #13) NOT #11	6

#15	#7 AND (“Epidemiologic Studies” [Mesh] OR “Epidemiologic Research Design” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	35
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	35

医中誌

検索日：2020年3月31日(火)

No.	検索式	検索性数
#01	重症筋無力症/TH	8,641
#02	“MuSK Kinase”/TH	459
#03	#1 and #2	415
#04	筋無力/TI and (MuSK/TA or “Muscle-Specific Kinase”/TA or 筋特異的受容体チロシンキナーゼ/TA) and (治療/TA or 療法/TA)	104
#05	#3 or #4	434
#06	#5 and (DT=2013:2020)	157
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	7
#08	#6 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	3
#10	#7 or #8 or #9	7
#11	#6 and 介入研究/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#14	(#11 or #12 or #13) not #10	0
#15	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	10
#16	#6 and (RD=比較研究)	2
#17	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	4
#18	(#15 or #16 or #17) not (#10 or #14)	11
#19	#6 and (PT=原著論文, 総説)	32
#20	#19 not (#10 or #14 or #18)	26

Cochrane Library

検索日：2020年3月31日(火)

No.	検索式	検索 件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	546
#02	muscle-specific kinase*:ti,ab,kw OR MuSK:ti,ab,kw	67
#03	#1 AND #2	16
#04	#3 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Mar 2020	15
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	15

他ハンドサーチを追加した。

CQ7-3 Double seronegative MG の治療をどのように行うか

■検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで検索した。

CQ7-4 現状での LRP4 抗体陽性所見をどう考えるか

■検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで検索した。

CQ7-5 クリーゼの回避と対処はどのように行うか（非侵襲的換気療法を含む）

■検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2019 年 4 月 13 日）

("myasthenia gravis") and ("myasthenic crisis" "respiratory distress" OR "dyspnea")

Limits: Humans, English, Publication Date from 2013 to 2019)

検索結果 225 件

医中誌（検索 2019 年 4 月 13 日）

“重症筋無力症 and クリーゼ or 呼吸困難”

Limits: 会議録除く

Publication date from 2013 to 2019

検索結果 142 件

重要な論文をハンドサーチで追加した。

CQ7-6 免疫チェックポイント阻害薬による MG をどのように取り扱うか

■検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで追加した

CQ7-7 MG の増悪因子として知っておくべきものは（禁忌薬剤を含む）

■検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索：2020 年 6 月 3 日）

(myasthenia gravis) and ((exacerbating factors) or (contraindicated drugs))

111 results

CQ7-8 妊娠・出産における注意点は何か

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 : 2012 年 9 月 1 日)

#18AddSearch #9 AND #16 Limits: English, Japanese, Publication Date from 1983 to 201212900:25:43

#16AddSearch "Perinatal Care"[Mesh] OR pregnancy[Mesh]66046200:22:54

#9AddSearch "Myasthenia Gravis"[Majr:NoExp]1000800:19:31

検索結果 147 件

医中誌 (検索 : 2012 年 9 月 1 日)

#1 : 重症筋無力症/MTH

検索結果 1,956 件

#2 : (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (周産期/TH or 周産期/AL) or (周産期管理/TH or 周産期管理/AL)

検索結果 179,784 件

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日～2018 年 12 月 31 日)

"myasthenia gravis"[All Fields] AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "perinatal care"[MeSH Terms]) AND (("2012/09/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

検索結果 44 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日～2018 年 12 月 31 日)

(重症筋無力症/TH or 重症筋無力症/AL) and ((妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (周産期/TH or 周産期/AL) or (周産期管理/TH or 周産期管理/AL))

検索結果 157 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ7-9 どのように生活指導を行うか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 12 日)

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

検索結果 21 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 8 日)

#1 重症筋無力症/MTH #2 (ワクチン/TH or ワクチン/AL) or (歯科医療/TH or 歯科医療/AL) or (喫煙/TH or 喫煙/AL) or (飲酒/TH or 飲酒/AL) or (生活指導/TH or 生活指導/AL) or 日常生活/AL

(#1 and #2) and (PT=会議録除く)

検索結果 21 件

重要な文献をハンドサーチで追加した.

CQ8-1 小児期発症 MG の特徴は何か

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

All Child: 0-18 years, "HLA Antigens"[Mesh], "Myasthenia Gravis/classification"[Mesh]
OR "Myasthenia Gravis/epidemiology"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis/etiology"[Mesh]

Limits: English, Japanese

検索結果 61 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

(重症筋無力症/MTH) and (PT=会議録除く and CK=新生児, 乳児(1~23 ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12)) 51

検索結果 7 件

#2 ((分類/TH or 分類/AL) or (重症度指標/TH or 重症度指標/AL) or SH=疫学) and (PT=会議録除く) 97,422

#3 #1 and #2 7

検索式・参考にした二次資料

PubMed と医中誌 Web、Cochrane Library の検索(2013-2019)

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした.

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした.

CQ8-2 小児期発症 MG において経口免疫療法をどのように行うか

■ 検索式・参考にした二次資料

Cochrane Library (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	juvenile:ti,ab,kw OR childhood:ti,ab,kw OR "early-onset":ti,ab,kw OR "child onset":ti,ab,kw	18,830
#03	immunosuppressant*:ti,ab,kw OR immunosuppressive agent:ti,ab,kw OR "immunosuppressive therapy":ti,ab,kw OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR steroid*:ti,ab,kw OR prednisone*:ti,ab,kw OR Calcineurin inhibitor*:ti,ab,kw OR tacrolimus*:ti,ab,kw OR cyclosporine*:ti,ab,kw OR azathioprine*:ti,ab,kw OR cyclophosphamide*:ti,ab,kw OR mycophenolate mofetil*:ti,ab,kw	67,876
#04	#1 AND #2 AND #3	3
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	2
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	2

PubMed (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	"Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]	5,404
#02	"Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Immunologic Factors/therapeutic use"[Mesh]	355,336
#03	"Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh] OR "Steroids/therapeutic use"[Mesh] OR "Prednisone/therapeutic use"[Mesh] OR "Calcineurin Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Mycophenolic Acid/therapeutic use"[Mesh]	299,235
#04	"Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]	2,871,414
#05	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	338
#06	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (juvenile[TIAB] OR childhood[TIAB] OR "early-onset"[TIAB] OR "child onset"[TIAB]) AND (immunosuppressant*[TIAB] OR immunosuppressive agent*[TIAB] OR "immunosuppressive therapy"[TIAB] OR corticosteroid*[TIAB] OR steroid*[TIAB] OR prednisone*[TIAB] OR Calcineurin inhibitor*[TIAB] OR tacrolimus*[TIAB] OR cyclosporine*[TIAB] OR azathioprine*[TIAB] OR cyclophosphamide*[TIAB] OR mycophenolate mofetil*[TIAB])	114
#07	#5 OR #6	418
#08	#7 AND 2013:2019[DP]	75
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	70

#10	#9 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#11	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#12	#9 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
#13	#10 OR #11 OR #12	5
#14	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
#15	#9 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#16	#9 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	34
#17	(#14 OR #15 OR #16) NOT #13	35
#18	#9 NOT (#13 OR #17)	30

医中誌(検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索件数
#01	重症筋無力症/TH and (SH=治療, 薬物療法)	2, 653
#02	重症筋無力症/TH and 薬物療法/TH	956
#03	免疫抑制剤/TH or 免疫学的因子;治療の利用/TH or 副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or Prednisone/TH or "Calcineurin Inhibitors"/TH or "Mycophenolic Acid"/TH	444, 088
#04	小児/TH or 青年/TH	109, 664
#05	(#1 or #2) and #3 and #4	11
#06	筋無力/TI and (免疫抑制/TA or 副腎皮質ホルモン/TA or コルチコイド/TA or ステロイド/TA or プレドニゾン/TA or カルシニューリン阻害/TA or ミコフェノール/TA or タクロリムス/TA or シクロスポリン/TA or シクロホスファミド/TA or アザチオプリン/TA) and (小児/TA or 青年/TA or 若年/TA)	69
#07	#5 or #6	78
#08	#7 and (DT=2013:2019)	17
#09	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#10	#8 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#12	#9 or #10 or #11	0
#13	#8 and 介入研究/TH	0

#14	#8 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#16	(#13 or #14 or #15) not #12	0
#17	#8 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	2
#18	#8 and (RD=比較研究)	3
#19	#8 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#20	(#17 or #18 or #19) not (#12 or #16)	3
#21	#8 and (PT=原著論文, 総説)	11
#22	#21 not (#12 or #16 or #20)	8

「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」作成時に検索された文献から CQ に関連する文献を引用した。

CQ8-3 小児期発症 MG において血漿浄化療法, 免疫グロブリン静注療法をどのように行うか

■検索式・参考にした二次資料

Cochrane Library (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	juvenile:ti,ab,kw OR childhood:ti,ab,kw OR "early-onset":ti,ab,kw OR "child onset":ti,ab,kw	18,830
#03	gamma-Globulin*:ti,ab,kw OR Immunoglobulin*:ti,ab,kw OR Plasmapheresis:ti,ab,kw OR Plasmaphereses:ti,ab,kw OR "Plasma Exchange":ti,ab,kw OR Immunosorbent:ti,ab,kw OR Immunoabsorption:ti,ab,kw OR "Immune absorbance":ti,ab,kw	21,621
#04	#1 AND #2 AND #3	2
#05	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	2
#06	#5 CDSR	0
#07	#5 CCRCT	2

PubMed (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	"Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]	5,404
#02	"Plasmapheresis"[Mesh] OR "Immunosorbent Techniques"[Mesh] OR	169,424

	"Plasma Exchange"[Mesh]	
#03	"gamma-Globulins"[Mesh] OR "Immunoglobulins"[Mesh]	852,726
#04	"Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]	2,871,414
#05	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	318
#06	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (juvenile[TIAB] OR childhood[TIAB] OR "early-onset"[TIAB] OR "child onset"[TIAB]) AND (gamma-Globulin*[TIAB] OR Immunoglobulin*[TIAB] OR Plasmapheresis[TIAB] OR Plasmaphereses[TIAB] OR "Plasma Exchange"[TIAB] OR Immunosorbent[TIAB] OR Immunoabsorption[TIAB] OR Immune absorbance*[TIAB])	53
#07	#5 OR #6	359
#08	#7 AND 2013:2019[DP]	57
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	55
#10	#9 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#11	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	2
#12	#9 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#13	#10 OR #11 OR #12	5
#14	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	4
#15	#9 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	3
#16	#9 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	31
#17	(#14 OR #15 OR #16) NOT #13	32
#18	#9 NOT (#13 OR #17)	18

医中誌 (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索件数
#01	重症筋無力症/TH and (SH=治療, 薬物療法)	2,653
#02	重症筋無力症/TH and 薬物療法/TH	956
#03	プラズマフェレーシス/TH or 二重濾過血漿交換/TH or 免疫吸着法/TH or Gamma-Globulins/TH or Immunoglobulins/TH	245,603
#04	小児/TH or 青年/TH	109,664
#05	(#1 or #2) and #3 and #4	4
#06	筋無力/TI and (プラズマフェレーシス/TA or 二重濾過/TA or 二重膜濾過/TA or 血漿交換/TA or 免疫吸着/TI or 血液浄化/TI or ガンマグロブリン/TA or ガンマグロブリン/TA or 免疫グロブリン/TA) and	12

	(小児/TA or 青年/TA or 若年/TA)	
#07	#5 or #6	16
#08	#7 and (DT=2013:2019)	6
#09	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#10	#8 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#12	#9 or #10 or #11	0
#13	#8 and 介入研究/TH	0
#14	#8 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#16	(#13 or #14 or #15) not #12	0
#17	#8 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	1
#18	#8 and (RD=比較研究)	1
#19	#8 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#20	(#17 or #18 or #19) not (#12 or #16)	1
#21	#8 and (PT=原著論文, 総説)	4
#22	#21 not (#12 or #16 or #20)	3

「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」作成時に検索された文献から CQ に関連する文献を引用した。

CQ8-4 小児期発症 MG において胸腺摘除術をどのように行うか

■検索式・参考にした二次資料

Cochrane Library (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	juvenile:ti,ab,kw OR childhood:ti,ab,kw OR "early-onset":ti,ab,kw OR "child onset":ti,ab,kw	18,830
#03	Thymoma*:ti,ab,kw OR Thymectomy*:ti,ab,kw	222
#04	#1 AND #2 AND #3	1
#05	#1 AND #3	114
#06	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	75
#07	#6 CDSR	1
#08	#6 CCRCT	74

PubMed (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]	5,404
#02	"Thymoma"[Mesh]	7,580
#03	"Thymectomy"[Mesh]	7,767
#04	"Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]	2,871,414
#05	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	787
#06	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (juvenile[TIAB] OR childhood[TIAB] OR "early-onset"[TIAB] OR "child onset"[TIAB]) AND (Thymoma*[TIAB] OR Thymectomy*[TIAB])	225
#07	#5 OR #6	946
#08	#7 AND 2013:2019[DP]	123
#09	#8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	115
#10	#9 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#11	#9 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	3
#12	#9 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
#13	#10 OR #11 OR #12	7
#14	#9 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	6
#15	#9 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	5

#16	#9 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	63
#17	(#14 OR #15 OR #16) NOT #13	62
#18	#9 NOT (#13 OR #17)	46

医中誌 (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検案件数
#01	重症筋無力症/TH and (SH=治療, 外科的療法)	2,321
#02	重症筋無力症/TH and 外科手術/TH	2,147
#03	胸腺腫/TH or 胸腺摘出術/TH	8,919
#04	小児/TH or 青年/TH	109,664
#05	(#1 or #2) and #3 and #4	10
#06	筋無力/TI and (胸腺腫/TA or 胸腺摘出/TA or 胸腺摘除/TA) and (小児/TA or 青年/TA or 若年/TA)	53
#07	#5 or #6	61
#08	#7 and (DT=2013:2019)	13
#09	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#10	#8 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#12	#9 or #10 or #11	0
#13	#8 and 介入研究/TH	0
#14	#8 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#16	(#13 or #14 or #15) not #12	0
#17	#8 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	3
#18	#8 and (RD=比較研究)	3
#19	#8 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#20	(#17 or #18 or #19) not (#12 or #16)	3
#21	#8 and (PT=原著論文, 総説)	8
#22	#21 not (#12 or #16 or #20)	5

「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」作成時に検索された文献から CQ に関連する文献を引用した。

CQ8-5 小児期発症 MG において抗コリンエステラーゼ薬をどのように用いるか

■検索式・参考にした二次資料

Cochrane Library(検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis":ti,ab,kw	536
#02	juvenile:ti,ab,kw OR childhood:ti,ab,kw OR "early-onset":ti,ab,kw OR "child onset":ti,ab,kw	18,830
#03	cholinesterase inhibitor*:ti,ab,kw OR Anticholinesterase*:ti,ab,kw OR Anti cholinesterase*:ti,ab,kw	1,692
#04	#1 AND #2 AND #3	0
#05	#1 AND #3	38
#06	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Apr 2019	21
#07	#6 CDSR	2
#08	#6 CCRCT	19

PubMed (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索件数
#01	"Myasthenia Gravis/therapy"[Mesh]	5,404
#02	"Cholinesterase Inhibitors"[Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors"[PA]	52,005
#03	"Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]	2,871,414
#04	#1 AND #2 AND #3	281
#05	"Myasthenia Gravis"[TIAB] AND (juvenile[TIAB] OR childhood[TIAB] OR "early-onset"[TIAB] OR "child onset"[TIAB]) AND (cholinesterase inhibitor*[TIAB] OR Anticholinesterase*[TIAB] OR Anti cholinesterase*[TIAB])	31
#06	#4 OR #5	306
#07	#6 AND 2013:2019[DP]	25
#08	#7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	22
#09	#8 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#10	#8 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	1
#11	#8 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	1
#12	#9 OR #10 OR #11	2
#13	#8 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1

#14	#8 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB])) NOT medline[SB]))	1
#15	#8 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB])) NOT medline[SB]))	12
#16	(#13 OR #14 OR #15) NOT #12	12
#17	#8 NOT (#12 OR #16)	8

医中誌 (検索 2019 年 4 月 15 日)

No.	検索式	検索性件数
#01	重症筋無力症/TH and (SH=治療, 薬物療法)	2,653
#02	重症筋無力症/TH and 薬物療法/TH	956
#03	"Cholinesterase Inhibitors"/TH	8,597
#04	小児/TH or 青年/TH	109,664
#05	(#1 or #2) and #3 and #4	5
#06	筋無力/TI and (抗コリンエステラーゼ/TA or "Cholinesterase Inhibitor"/TA or Anticholinesterase/TA or "Anti cholinesterase"/TA) and (小児/TA or 青年/TA or 若年/TA)	12
#07	#5 or #6	17
#08	#7 and (DT=2013:2019)	5
#09	#8 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#10	#8 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#11	#8 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#12	#9 or #10 or #11	0
#13	#8 and 介入研究/TH	0
#14	#8 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#15	#8 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#16	(#13 or #14 or #15) not #12	0
#17	#8 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	0
#18	#8 and (RD=比較研究)	0
#19	#8 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#20	(#17 or #18 or #19) not (#12 or #16)	0
#21	#8 and (PT=原著論文, 総説)	2

#22	#21 not (#12 or #16 or #20)	2
#23	#8 not (#12 or #16 or #20 or #22)	3

「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」作成時に検索された文献から CQ に関連する文献を引用した.

CQ9-1 小児期発症眼筋型 MG をどのように治療するか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

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

検索結果 30 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

((重症筋無力症/MTH and (眼筋型/AL or (眼筋麻痺/TH or 眼筋麻痺/AL))) or 眼筋型重症筋無力症/AL) and (PT=会議録除く CK=新生児, 乳児(1~23 ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12))12

検索結果 12 件

PubMed と医中誌 Web、Cochrane Library の検索(2013-2019)

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした.

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした.

CQ9-2 小児期発症潜在性全身型 MG をどのように治療するか

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

#14AddSearch #12 AND #13 Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 201212722:38:58

#13AddSearch potential OR potentials Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 201233008022:35:51

#12AddSearch myasthenia gravis[majr] Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 20121164

検索結果 127 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

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

潜在的/AL or 潜在性/AL or 潜在/AL

#1 and #2

潜在性全身型/AL

検索結果 11 件

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした

検索式・参考にした二次資料

PubMed と医中誌 Web、Cochrane Library の検索(2013－2019)

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした.

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした.

CQ9-3 小児期発症全身型 MG をどのように治療するか

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed（検索 2012 年 12 月 31 日）

#12AddSearch myasthenia gravis/therapy[majr] AND generalized Limits: English, Japanese,
All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 201270

#12AddSearch myasthenia gravis/therapy[majr] AND generalized Limits: English, Japanese,
All Child: 0-18 years, Publication Date from 1983 to 201270

検索結果 70 件

医中誌（検索 2012 年 12 月 31 日）

（重症筋無力症/MTH） and （PT=会議録除く CK=新生児, 乳児(1～23 ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～
12)） 51, #2 全身型/AL 957 , #3 #1 and #2 8

検索結果 8 件

PubMed と医中誌 Web、Cochrane Library の検索(2013－2019)

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした.

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした.

CQ9-4 小児期発症 MG の視機能維持をどうするか

■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

#19AddSearch #17 AND #18 17

#18AddSearch vision disorders Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years,
Publication Date from 1983 to 2012967800:01:10

#17AddSearch myasthenia gravis[majr] Limits: English, Japanese, All Child: 0-18 years,
Publication Date from 1983 to 2012116400:00:56

検索結果 17 件

医中誌 (検索 2012 年 12 月 31 日)

#1 (重症筋無力症/MTH) and (PT=会議録除く CK=新生児, 乳児(1～23 ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12)) 51

#2 視覚障害/TH or (視力/TH or 視力/AL) 32,386

#3 #1 and #2 2

検索結果 2 件

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした.

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした.

検索式・参考にした二次資料

PubMed と医中誌 Web、Cochrane Library の検索(2013–2019)

PubMed にて全期間検索重要な文献をサーチした.

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした.

CQ9-5 小児期から成人期への transition はどうするか

CQ10-1 LEMS の病因なにか

CQ 10-2 LEMS の診断はどのように行うか

■検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2020 年 1 月 3 日)

No.	検索式	検索件数
#01	“Lambert eaton myasthenic syndrome/diagnosis” [Mesh] OR (“Lambert eaton myasthenic syndrome” [Mesh] AND “Diagnosis” [Mesh])	258

検索件数 258 件

Cochrane, 医中誌からはさらに追加される文献は検索されなかった。診断基準作成上, 重要な文献をハンドサーチで検索し, 追加した。

CQ10-3 LEMS の症状 (LEMS を見逃さないために)

■検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ10-4 PCD-LEMS とは何か

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 4 月 13 日)

医中誌 (検索 2019 年 4 月 13 日)

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

本ガイドラインにおける文献検索は 2018 年 12 月 31 日までに出版・公表されたものを対象としたが、文献¹³⁾は PCD-LEMS に関する最新の総説として重要であるため、例外的に参考文献に含めた。

CQ10-5 LEMS の疫学は

CQ10-6 LEMS の予後は

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2019 年 2 月 16 日)

(lambert eaton myasthenic syndrome) AND prognosis

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

CQ11-1 LEMS 治療の基本的な考え方

CQ11-2 LEMS に 3,4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) をどのように用いるか

検索式

PubMed (検索 2019 年 2 月 1 日)

"Lambert-eaton myasthenic syndrome"[All Fields] AND "3,4-diaminopyridine"[All Fields]

検索結果 94 件

"Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]

検索結果 359 件

医中誌 (検索 2019 年 2 月 1 日)

((3,4-Diaminopyridine/TH or 3,4-ジアミノピリジン/AL)) and (PT=原著論文)

検索結果 26 件

重要な文献をハンドサーチで追加した

CQ11-3 LEMS に免疫治療をどのように行うか

検索式

pubmed

検索日：2020 年 3 月 31 日 (火)

No.	検索式	検索件数
#01	"Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome/therapy"[Mesh]	239
#02	"Immunotherapy"[Mesh]	271, 419
#03	("Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome"[TIAB] OR "Eaton-Lambert Myasthenic Syndrome"[TIAB] OR "Lambert-Eaton Myopathic-Myasthenic Syndrome"[TIAB] OR "Lambert Eaton Syndrome"[TIAB] OR "Eaton-Lambert Myopathic-Myasthenic Syndrome"[TIAB] OR "Eaton Lambert Syndrome"[TIAB] OR "Eaton-Lambert Myasthenic-Myopathic Syndrome"[TIAB] OR "Lambert Eaton Myasthenic-Myopathic Syndrome"[TIAB] OR LEMS[TIAB] OR "Lambert-Eaton myasthenic syndrome"[TIAB] OR "Eaton Lambert myasthenic syndrome"[TIAB]) AND Immunotherap*[TIAB]	24
#04	(#1 AND #2) OR #3	37
#05	#4 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA])	33
#06	#5 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#07	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#08	#5 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	0
#09	#6 OR #7 OR #8	0
#10	#5 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	1
#11	#5 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2
#12	(#10 OR #11) NOT #9	2
#13	#5 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR ((cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB]) NOT medline[SB]))	2
#14	#13 NOT (#9 OR #12)	1

医中誌

No.	検索式	検索性数
#01	Lambert-Eaton 筋無力症症候群/TH	832
#02	免疫療法/TH	55,962
#03	(Lambert-Eaton 筋無力症症候群/TA or Lambert-Eaton 症候群/TA or ランバート-イートン症候群/TA or Lambert-Eaton 筋無力症候群/TA or Eaton-Lambert 筋無力症症候群/TA or Eaton-Lambert 症候群/TA or イートン-ランバート症候群/TA or Eaton-Lambert 筋無力症候群/TA) and 免疫療法/TA	2
#04	(#1 and #2) or #3	14
#05	#4 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	0
#06	#4 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン)	0
#07	#4 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#08	#5 or #6 or #7	0
#09	#4 and 介入研究/TH	0
#10	#4 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験)	0
#11	#4 and (介入研究/TA or 臨床試験/TA or ランダム化比較試験/TA or 無作為化比較試験/TA or 第 I 相試験/TA or 第 II 相試験/TA or 第 III 相試験/TA or 第 IV 相試験/TA or 非劣性試験/TA or 同等性試験/TA or ランダム割付け/TA)	0
#12	#4 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	0
#13	#4 and (RD=比較研究)	0
#14	#4 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 実現可能性研究[/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 後ろ向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 比較研究/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#15	(#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14) not #8	0
#16	#4 and (PT=原著論文, 総説)	3
#17	#16 not (#8 or #15)	3

Cochrane

No.	検索式	検索 件数
#01	"Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome":ti,ab,kw OR "Eaton-Lambert Myasthenic Syndrome":ti,ab,kw OR "Lambert-Eaton Myopathic-Myasthenic Syndrome":ti,ab,kw OR "Lambert Eaton Syndrome":ti,ab,kw OR "Eaton-Lambert Myopathic-Myasthenic Syndrome":ti,ab,kw OR "Eaton Lambert Syndrome":ti,ab,kw OR "Eaton-Lambert Myasthenic-Myopathic Syndrome":ti,ab,kw OR "Lambert Eaton Myasthenic-Myopathic Syndrome":ti,ab,kw OR LEMS:ti,ab,kw OR "Lambert-Eaton myasthenic syndrome":ti,ab,kw OR "Eaton Lambert myasthenic syndrome":ti,ab,kw	76
#02	Immunotherap*:ti,ab,kw	9,581
#03	#1 AND #2	1
#04	#3 CDSR	0
#05	#3 CCRCT	1

他ハンドサーチを追加した。