

## 11 重症筋無力症

### ○ 概要

#### 1. 概要

重症筋無力症(MG)は、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する臓器特異的自己免疫疾患で、筋力低下を主症状とする。本疾患には胸腺腫や胸腺過形成などの胸腺異常が合併する。自己免疫の標的分子はニコチン性アセチルコリン受容体(AChR)が85%、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)が5-10%とされている。LDL受容体関連蛋白4(Lrp4)を標的とする自己抗体も明らかになってきているが、他にも陽性になる疾患があり、その意義については検討を要する。臨床症状は骨格筋の筋力低下で、運動の反復により筋力が低下する(易疲労性)、夕方に症状が増悪する(日内変動)などを特徴とする。主な症状は、眼瞼下垂、複視などの眼症状、四肢・頸筋の筋力低下、構音障害、嚥下障害で、重症例では呼吸障害を来す。

#### 2. 原因

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する分子、AChRやMuSKに対して患者体内で自己抗体が作られ、この抗体により神経筋伝達の安全域が低下することにより、筋力低下、易疲労性があらわれる。抗AChR抗体価と重症度は患者間で必ずしも相関しない。同一患者内では、抗体価と臨床症状に一定の相関が見られる。軽症例や眼筋型ではAChRやMuSKに対する自己抗体が陰性のこともある。本疾患と胸腺異常(過形成、胸腺腫)との関連性については、まだ十分には解明されていない。

#### 3. 症状

眼症状として眼瞼下垂や、眼球運動障害による複視が見られる。四肢の筋力低下は近位筋に強く、整髪時あるいは歯磨きにおける腕のたるさ、あるいは階段を昇る時の下肢のたるさを認める。四肢筋の筋力低下よりも、嚥下障害や構音障害が目立つこともある。これらは軟口蓋、咽喉頭筋、舌筋の障害による。多様な症状が認められるが、一般的に眼症状(眼瞼下垂、複視)が初発症状となることが多い。重症例では呼吸筋麻痺により、低換気状態となる。

#### 4. 治療法

- (1)胸腺腫合併例は、原則、拡大胸腺摘除術が治療の第一選択となる。重症例ではMG症状を改善させたうえで手術を行う。胸腺腫が周囲臓器へ浸潤している場合には、放射線療法や化学療法を併用する。
- (2)胸腺腫非合併例における胸腺摘除術の適用は、以下のように考えられる。
  - 抗AChR抗体陽性の患者は以下の基準を満たせば、胸腺摘除術を治療の選択肢とする。術式は通常胸骨正中切開による拡大胸腺摘除術を行うが、内視鏡的手術でも同等の成績を期待できる医療施設においては、内視鏡的手術を行ってもよい。
    - A. 全身型である。
    - B. 罹病期間は5年以内であることが望ましい。
- (3)抗MuSK抗体陽性患者への胸腺摘除術は推奨されていない。
- (4)65歳を越える抗AChR抗体陽性患者に対する拡大胸腺摘除術の有効性に関してはまだ十分に明らかになっていない。

- (5) 思春期以前の抗 AChR 抗体陽性患者に対する拡大胸腺摘除術は、内視鏡的手術などの低侵襲性手術の技術が向上している現在、検討する余地が十分ある。しかし、有効性と安全性に関してはまだ十分に明らかになっていない。
- (6) 眼筋(外眼筋、眼輪筋、眼瞼挙筋)に筋力低下・易疲労性が限局する眼筋型はコリンエステラーゼ阻害薬で経過を見る場合もあるが、非有効例にはステロイド薬が選択される。早期にステロイド薬を投与して治療することにより、全身型への進展を阻止できるとする意見があるが、全身型への移行を阻止する目的のみで、症状の程度に関係なくステロイドを使用することは推奨されていない。速効性の観点からステロイドパルス療法を間欠的に施行する場合もある。眼筋型に対する拡大胸腺摘除術の有効性に関する十分な知見はない。
- (7) 症状が眼筋のみでなく四肢筋、体幹筋など全身の骨格筋に及ぶ全身型は、ステロイド療法薬や免疫抑制薬の併用がなされる。ステロイド薬は初期に十分量を使うことが一般的であるが、むやみに大量・長期間使うことは副作用発生の面から好ましくなく、患者の症状を見ながら減薬し、必要症状の増悪があれば増量するようにする。投与方法は、治療施設・医師の判断で隔日投与又は連日投与が選択される。免疫抑制薬(わが国では、カルシニューリン阻害薬に保険適用がある)はステロイド薬に併用することで早期に寛解導入が可能となり、ステロイド薬の減量や副作用軽減が期待できる。これら内服薬による治療と並行して、上記(2)を参考に拡大胸腺摘除術の適否を検討する。重症例では MG 症状を改善させたうえで手術を行う。高齢者では、その身体的特徴を考慮しつつ、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法を選択する。
- (8) 難治例や急性増悪時には、血液浄化療法や免疫グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法が併用される。これらの治療方法は、早期改善の目的で病初期から使うことも行われている。
- (9) 全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)に抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤エクリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の使用が承認された。本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、添付文書や適正使用のための資料を参照の上、慎重に使用すること。

## 5. 予後

全身型の患者では、ADL、QOL の観点から十分な改善が得られず、社会生活に困難を来すことも少なくない。眼症状のみの患者でも、日常生活に支障を来すことがある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
23,973 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫性の機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物療法・手術療法が行われるが、根治は得られず、難治となる例も少なくない。)
4. 長期の療養  
必要(慢性の経過をとる。)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類

MGFA clinical classification を用いて Class I 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「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 の検証研究班」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 金沢大学保健管理センター 教授 吉川弘明

## <診断基準>

A、Bを対象とする。

### 1. 症状

以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと。

- 1)眼瞼下垂
- 2)眼球運動障害
- 3)顔面筋筋力低下
- 4)構音障害
- 5)嚥下障害
- 6)咀嚼障害
- 7)頸筋筋力低下
- 8)四肢・体幹筋力低下
- 9)呼吸困難

### 2. 検査所見

以下の自己抗体のいずれかが陽性であること。

- 1)アセチルコリン受容体(AChR)抗体
- 2)筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体

### 3. 生理学的所見

以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること。

- 1)低頻度反復刺激誘発筋電図
- 2)エドロフォニウム試験(眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること)
- 3)単線維筋電図

### 4. 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害を来す疾患は全て鑑別の対象になる。

ランバート・イートン筋無力症候群、筋ジストロフィー(ベッカー型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、慢性進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、トロサ・ハント(Tolosa-Hunt)症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ベーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症

## 5. 診断のカテゴリー

A: 1. 症状の1項目以上と2. 検査所見のいずれかを満たす場合

B: 1. 症状の1項目以上と3. 生理学的所見のいずれかを満たす場合で、4. 鑑別診断の疾患が鑑別できる  
(2. 検査所見を満たさないことが前提条件)

### <重症度分類>

Class I 以上を対象とする。

### <MGFA clinical classification>

Class I 眼筋型、眼輪筋の筋力低下も含む。

他の全ての筋力は正常

Class II 眼以外の筋の軽度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IIa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IIb 四肢・体軸 $\leq$ 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class III 眼以外の筋の中等度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IIIa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IIIb 四肢・体軸 $\leq$ 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class IV 眼以外の筋の高度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IVa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IVb 四肢・体軸 $\leq$ 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class V 気管挿管されている者、人工呼吸器装着の有無は問わない。

眼の症状の程度は問わない。

(通常の術後管理として、挿管されている場合は、この分類に入れない。気管挿管はなく、経管栄養チューブを挿入している場合は、Class IVbに分類する。)

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。