

# HSK

# わだち

全国筋無力症友の会北海道支部ニュース

昭和 48 年 1 月 13 日 第三種郵便物認可

HSK 通巻番号 第 534 号

発行 平成 28 年 9 月 10 日発行 (毎月 10 日)

編集人

〒064-8506 札幌市中央区南 4 条西 10 丁目

北海道難病センター内

わだち 180 号

全国筋無力症友の会北海道支部

TEL 011-512-3233 FAX 011-512-4807

発行人 北海道障害者団体定期刊行物協会

(HSK)

定価 100 円 (会費に含まれます)



2016 年 7 月 31 日 全道集会 分科会 (釧路)

## はじめに

支部長 古瀬 剛充

7月30日31日の2日間にわたり釧路で、難病連の全道集会が開催されました。2日目の分科会では「筋無力症とほほ日記」の作者である渡部寿賀子さんが「とほほの壁、病を得て知る新境地」と題して講演をしていただきました。13年前に発病し、クリーゼになるなど大変な経験をされているのかかわらず、生きているだけですからしいと前向きに考え、この病気のことや日常生活についてイラストを使って、大変わかり易く説明していただきました。

聴講されている方からも、話の内容が医者からの観点ではなく、当事者である患者の立場からであったので大変参考になり、すばらしいと声がだされるなど大好評でした。

さて、私の状況ですが、3月末で定年退職したあと、4月から再雇用され、週3日の勤務ですが、札幌の自宅から石狩北部にある当別町の職場まで通勤しています。

仕事自体、特別負担と感じるようなものは担当していませんが、通勤に片道1時間ほどがかかるのと、収入がかなり減ってしまい多少困っています。それでも、それに慣れていくしかないと考え、年金が満額支給となる65歳までは働き続ける予定です。

また最近、猛暑のため体調不良で、休日は寝てばかりして過ごしています。年齢のせいかもしれませんが、年々暑さが厳しくなっているように感じます。

先日、暑気払いに久しぶりに友人と大通りのピアガーデンに行って飲んできました。休日の前日だったせいか大変盛況で、少々騒がしかったですが都会の雰囲気を感じながら、周りの若い人たちから元気をもらった気がします。

皆様方も、体調には充分気をつけて、この夏を乗り越えてください。このわだちが届くころには涼くなっているでしょうが。

**全国筋無力症友の会北海道支部 医療講演会**

と き 2016年5月22日 13:30~15:30

ところ 旭川市市民活動交流センター  
COCODE (ココデ) 会議室1・2

プログラム

○開会挨拶 全国筋無力症友の会北海道支部 支部長 古瀬剛充

○医療講演

演題 『筋無力症の臨床像と最近の話題』

講師 国立病院機構旭川医療センター脳神経内科

主任部長 統括診療部長併任 木村 隆先生

後援 旭川市 上川保健所 北海道新聞旭川支社

この医療講演会は、赤い羽根共同募金会の支援を受けています

## 講師ご紹介

国立病院機構旭川医療センター脳神経内科 主任部長  
木村 隆先生



現職：国立病院機構旭川医療センター脳神経内科  
主任部長 統括診療部長併任

最終学歴：旭川医科大学医学部医学科 S60年卒業

### 主な職歴

- 1985年 旭川医科大学第一内科(研修医)
- 1986年 岩見沢市立総合病院内科
- 1987年 国立療養所道北病院神経内科
- 1989年 東京大学医学部脳研究施設神経内科
- 1991年 国立療養所道北病院神経内科
- 1993年 旭川医科大学第一内科
- 1995年 国立療養所道北病院神経内科
- 1997年 同 神経内科医長
- 2004年 独立行政法人国立病院機構道北病院神経内科医長
- 2008年 同 臨床教育研修部長併任
- 2010年 独立行政法人国立病院機構旭川医療センター臨床教育研修部長
- 2015年 同 統括診療部長

所属学会：日本内科学会(認定医、指導医)、日本神経学会(専門医、指導医、代議員)、日本自律神経学会、日本神経病理学会、日本頭痛学会(専門医)、日本リハビリテーション学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会

主な研究：末梢神経病理、パーキンソン病・筋ジストロフィーなど

# 「重症筋無力症の最近の話題と治療」

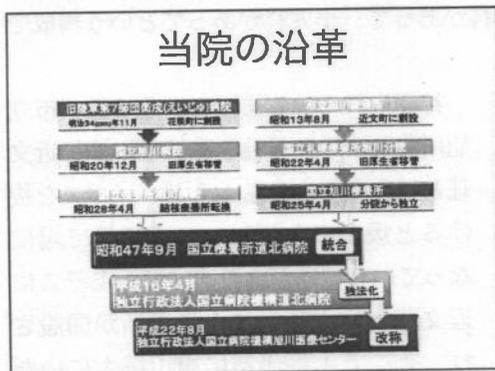
国立病院機構旭川医療センター神経内科 主任部長

木村 隆 先生

本来はこういう席は三揃えを着てネクタイをしめてくるのが筋なのですが、今日は30度になっているので、あまりにも暑いもんですから、熱中症になるのもなんだろうと思ってこんなラフな格好できたことをご了承ください。

今日私から重症筋無力症の最近の話題と治療ということで少しお話させていただきます。事前にお配りした資料があります。今週神戸で日本神経学会総会というのがあります、私も行ってまいりました。そこでまた新しい筋無力症の話も学んできたので、若干スライドが変更されていることをご容赦ください。

最初に旭川医療センターについて簡単に説明します。



旭川はもともと軍都、軍の町です。国鉄の成り立ちが書かれているものをみましたが、第7師団というのがあり、元々第7師団附属の病院、衛戍（えいじゅ）病院といいますが、それが起源といわれています。明治34年11月です。国鉄が旭川まで来たのも明治34年ということで、そういう意味では本当に軍隊から始まった町なんだろうと思います。

終戦後、国立旭川病院と名前を変えて、国立療養所旭川病院、結核療養所ということで機能転換が図られています。実は衛戍病院の頃は、前院長の箭原先生が詳細に調べられて教わったのですが、ベッド数が1000床以上あったと。全科あって、おそらく北海道でも最大の病院だったといわれてたのですが、結核療養所をやりなさいということでかなり病床の縮

小が起こっています。それと同時に市立旭川療養所というのがあり、そこが最終的に

## 旭川医療センターの概要

- ・病床数 一般：310床（筋ジス療養病床50床、結核20床を含む）
- ・標榜診療科（17診療科）内科、呼吸器内科、脳神経内科、消化器内科、循環器内科、糖尿病・代謝・膠原病内科、放射線科、総合内科、小児科、外科、呼吸器外科、消化器外科、乳腺外科、リハビリテーション科、麻酔科、臨床検査科、病理診断科
- ・医師数 医師：31名、初期研修医：7名、後期研修医：3名

昭和47年にこの2つの病院が併合し、道北病院と名前を変えています。国の施策で平成16年に国立療養所から独立行政法人ということで法人化され、昨年からは僕等公務員でしたが、完全に法人職員ということになっています。

平成22年に、どうしても病院に旭川の名前を入れたいという院長の強い希望があり、旭川医療センターということで名前を改称しています。

現在の病院を上からみた図です。ここに病棟があり、外来棟がこういう感じです。今ちょうど、来週月曜日に入札が入るのですが、隣に新しい外来棟を作ろうということで、入札がうまくいけば病棟も外来棟も新しくなるということで準備中です。

当院は現在310床で、そんなに大きな病院ではありません。特徴的には結核が20床あることと、神経内科関係でいうと、筋ジスの療養病床が50床あるということです。診療科は内科がほとんどで、あとは外科があって、小児科があってという構成です。医師数は全部で32名です。

## 脳神経内科の沿革

- ・昭和52年7月 進行性筋萎縮症(者)病棟近文荘開設
- ・昭和61年4月 神経筋病棟医療機能付与
- ・昭和62年4月 神経内科医師として赴任
- ・昭和62年4月 神経筋病棟新設
- ・平成1年1月 神経内科専門医赴任、2人体制
- ・平成1年9月 近文荘本棟に移転、7病棟として開設
- ・平成18年4月 神経内科から脳神経内科へ名義変更
- ・平成23年4月 神経内科医6人体制
- ・平成25年4月 神経内科医8人体制

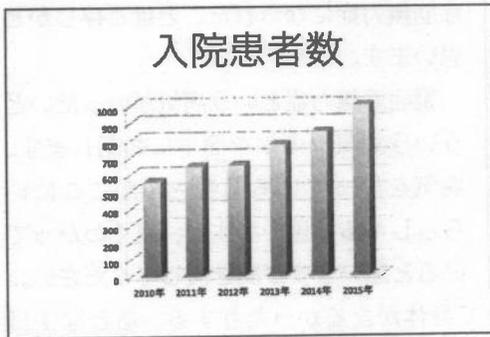
神経内科のはじまりというのは、市立旭川療養所に進行性筋萎縮症の病棟近文荘というのが、今ちょうどバイパスを抜けると坂道の左側にいつも雪捨て場になっている場所がありますが、あそこに近文荘という筋ジスの療養所が開設され、そこで1番最初に旭川医大にいた箭原先生が、ここを月2回訪問するようになってというのが神経内科の息吹ということになります。

昭和61年に神経筋の基幹医療施設というような機能が付与されまして、62年4月に神経内科の標榜が始まっています。それに伴い、神経内科医師として赴任したものがいるということなのですが、実はこれ私ということで、ほとんど歴史と共に歩んでいる状況です。



62年9月に、本院のほう、現在ある花咲町の方に神経筋病棟が新設されて移行しています。平成1年には専門医が赴任され、2人体制、18年には神経内科から脳神経内科ということで名称を変更させていただき、現在では8人体制で診療をやらせていただいています。

これが今のスタッフです。私がまんやかに偉そうにしていますが、だいたい若いから年寄りまでということでバランス良く今やっています。よく数えたら分かりますが9人いるのですが、ここにいるのが研修医です。研修の先生も一緒に回っているということです。



現在だいたい年間1000人ぐらいの患者さん病棟に入院されています。これ、いつも自慢しているのですが、2010年にはだいたい500人ぐらいの入院でした。ですから5年間で倍になっています。



どんな患者を診ているかというと、1番多いのは重症筋無力症といたいところですが、パーキンソン病の方が1番多いです。あとは脳血管症、脳卒中の患者さんとか、パーキンソン病以外の変性疾患、例えば脊髄小脳変性症、ALSの方が入られています。次に多いのが免疫疾患ということで、多発性硬化症、重症筋無力症の方が入院していて、神経内科の

関係の病気のかたはだいたい入院しているかというような状況です。

### DPCデータ

H26年度

病名	入院患者数	順位
パーキンソン病	265	全国1位
脳梗塞	67	北海道41位
基底核等の変性疾患	50	全国6位
免疫介在性・変性性ニューロパチー	50	北海道3位
運動ニューロン疾患等	33	北海道2位

これもちょっと自慢っぽいのですが、26年、DPCというのはご存じかどうか分かりませんが、今国で医療機関のデータを全部集めています。どこの病院に何の患者が何人入ってその患者さんにどれぐらいの医療資源が投入されていて、入院期間がどれぐらいでというデータが全部集められていまして、それが毎年公表されます。27年度のデータはまだ公表

されていません、26年度が直近の値ですが、パーキンソン病は入院患者さんがだいたい260名ぐらいで、全国で一位の入院患者数です。脳梗塞はそんなに多くなくても北海道で41位、たいしたことはないです。あとは基底核を含めた変性疾患だと全国で6番目で、あとは免疫介在性のニューロパチーは北海道で3番目、あとはほとんどがALSですが、運動ニューロン疾患は北海道で2位というかたちで、変性疾患の患者さんはかなりたくさん診ているのがうちの病院の特徴なのかと思います。

つぎに重症筋無力症の話をしてします。

## 重症筋無力症

Myasthenia Gravis: MG

- ・ 易疲労性を主徴とする
- ・ 眼筋型、全身型
- ・ 胸腺腫瘍の合併あり
- ・ 神経筋接合部を標的とする自己免疫性疾患



こちらご存じ萬屋錦之介さんです。重症筋無力症になられたことはご存じかと思えます。

重症筋無力症という病気がいったいどういう病気なのかを簡単にお話します。病気を患っている患者さんがここにいらっしゃると思いますが、良くわかっていると思いますが聞き流してください。

まず特徴はとにかく疲れ易い。日によって身体がだるかったりする。あとは1日の中でも朝は元気がいいが、午後からだんだん力が入らなったり動きが遅かったり怠かったりというような症状があらわれるといったようなことが大きな特徴です。

大きくわけて、眼筋型といって目にだけくる方と、全身に症状が来る方という2つのタイプがあります。時々、胸腺腫瘍が合併することがあって、これに対しては手術治療が必要になってきます。

本態としては神経筋接合部を標的とする自己免疫性疾患であると。昔は変性疾患とかと考えられた時代があるのですが、今は自己免疫性疾患であると、膠原病とかとはちょっと違いますが、膠原病と類似の病気であるというような考え方の病気です。

## 易疲労性

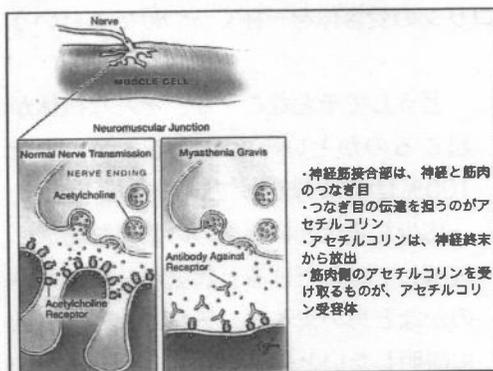
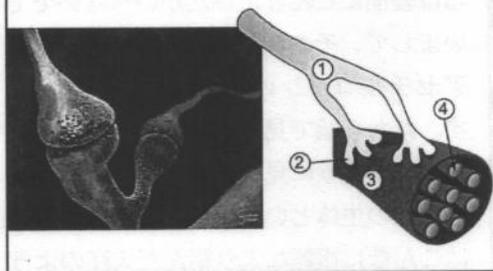
Myasthenia - Fatigue and Recovery Test 'Simpson plus'

易疲労性とはどんなことか、ですが、例えば目に関していうと、目を見開いてください、上の方を見ててください、という、目の筋肉がだんだん疲労してきて、10秒後にはだんだんまぶたが下がってきて、30秒になると半分以下まで下がってきてしまう、というような症状を現す方もいます。あとは、目をギュッとつぶってくださいといって、説明した

あとにまた目を開けてもらおうと、10秒後にはまたまぶたが下がってきてしまう。これをもって易疲労性という言い方をしているわけです。

## 神経筋接合部



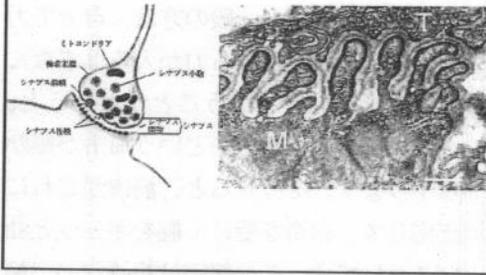
- ・神経筋接合部は、神経と筋肉のつなぎ目
- ・つなぎ目の伝達を担うのがアセチルコリン
- ・アセチルコリンは、神経終末から放出
- ・筋肉側のアセチルコリンを受け取るものが、アセチルコリン受容体

神経筋接合部というのは、我々力をいれる時には、病気の場合は別ですが、普通の、病気のない一般の方は、自分で力をいれようと思ったら力が入るはずなんです。それはどういうことかという、例えば腕を曲げなさいという命令が脳から下ります。そうすると、筋肉がこれに反応して、命令を受けて腕をギュッと曲げるわけです。その経路は複雑なので簡単にはいえないのですが、脳から脊髄を通して末梢神経を通して、そのシグナルが筋肉に伝わって筋肉が収縮します。1というのは末梢神経で、この末梢神経の終末といわれるものがパタッと筋肉にくっついて、命令がこの筋肉に伝わって筋肉は初めて収縮をするというふうになっています。

ここからさきがちょっと難しいのですが、実は、神経の伝わりというのは電気信号なんですね。電線のコードはちょっと違うのですがほぼ同じなので、電気の伝わりでギュッと動きなさいよという命令が脳から伝わってきます。ここまで伝わってくると、神経の終末というところから基本的にはアセチルコリンという化学物質がでていって、こっち神経、こっち筋肉ですが、そのアセチルコリンが筋肉の表面にあるアセチルコリンの受容体というところにくっつきまして、この神経の命令が化学物質になって筋肉に伝わるというような、そういう仕組みを人間は持っています。なんでそんなめんどくさいことをやっているのか。普通の電気のように、直接くっつけて電気がそのままモーターを回せばすむことじゃないかと思うかもしれませんが、本当の神様が作った意図というのは実は分からないのですが、ただ、おそらく、ここで微調整をしている、要するに強く収縮しすぎないようにとか、誤って収縮しないようにという微調整をしているんだろうというふうに言われています。

ただ、重症筋無力症の方の場合はここに受容体にくっつく抗体というのができて、アセチルコリンの受容体に抗体がくっついちゃいます。そうすると、アセチルコリンがここにくっつけなくなって、それで力が入りづらくなるというふうにいわれています。

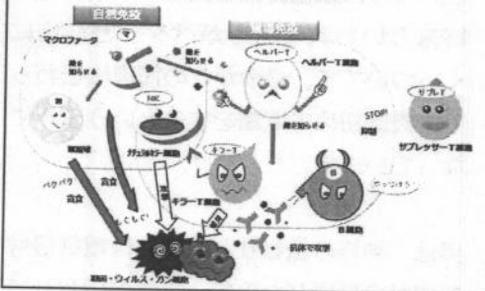
## 神経筋接合部



になって表面積を増やしてそこにアセチルコリンの受容体を一杯くっつけてるというような状況になっています。

実際電子顕微鏡で見ると、こちらが神経、こちらが筋肉です。筋肉のところは表面にこんなにひだがいっぱいでいて、そのひだの表面の一個一個にアセチルコリンの受容体がついています。だから絵で見ると表面にペロツと抗体があるように見えるんですけども、実は実際の生体とか人間の身体の中ではこんなに複雑な入り組んだ入江のよう

## 免疫の基礎



どうしてそんなことが、そんな抗体が起こるのかというところですが、まだ100%は実は分かっていません。ただ、一応少し抗体というものの基礎を理解していただくと病気が分かり易いかなと思ひまして、それについて簡単に説明したいと思います。

## 免疫とは

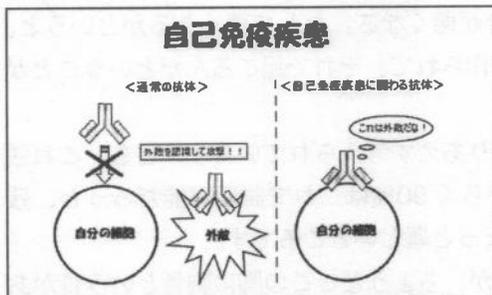
- ・最近などの外敵が体内に侵入した際に、マクロファージや顆粒球が外敵を食食して、自分の体を守る
- ・再び侵入してくる際に備えて、ヘルパーT細胞にその情報を連絡して、このT細胞は記憶を記憶する
- ・次に、同じ外敵が侵入してきたら、ヘルパーT細胞はB細胞やキラーT細胞を動員して、その外敵を攻撃する
- ・B細胞は、抗体という物質を産生して、外敵を攻撃する
- ・ワクチンは、予想される外敵の情報をあらかじめヘルパーT細胞に覚えておく操作

普通、免疫というのがありまして、例えばばい菌とかウイルスとかが入ってくると、免疫細胞が、こいつは異物だと。自分の身体ではないということで、がんがんと攻撃をして細菌とかウイルスを殺すわけです。実際こういうところに怪我をすると、だんだん赤く腫れてきて、赤く腫れてくるというのはいわゆる炎症というのが起こってくるんですけども、炎症の一部はばい菌が身体を攻撃して起こってくるものと、あとはばい菌を攻撃している免疫という細胞が闘って起こっている場合と、その二通りあるんですけど、それで赤く腫れてきます。治ってきますと、そこに普通は膿が出てきて場合によりますが、きゅっとしぼったらピュッと膿が出てきたり

## 自己免疫疾患

- ・細菌も自分の細胞も同じ蛋白質
- ・しかし、自分の細胞を免疫細胞が攻撃することはない
- ・これを、免疫寛容という
- ・自己免疫疾患は、この免疫寛容のメカニズムがくずれて、自分の細胞を攻撃する現象
- ・そのため、治療には免疫を抑制する治療を行う

します。その膿というのは実はこういうばい菌の死骸なんですね。そういうものが出てきます。



不思議なことに、例えば自然の免疫だとそういう形で攻撃をするんですけども、例えば獲得免疫、ワクチンがそれに該当しますが、例えばインフルエンザワクチンなんかは、インフルエンザのウイルスの蛋白の一部を注射して、それに対する抗体、攻撃をするヘルパー細胞とい

うやつに覚えこませるわけですけど、それにこういう菌が来たら攻撃しなさいよというのを教え込ませておいて、インフルエンザのウイルスが身体の中に入ってきたら、即座に抗体を作ってやっつけちゃう、というような仕組みで獲得免疫を利用して僕等はいま予防とかというのに役立っているということで、免疫を比較的上手に利用してやっているんですね。

ところが、難しいことが1つだけあって、例えば、ばい菌というのは、基本的に表面は蛋白質でできています。ウイルスは蛋白でなくてアミノ酸、蛋白質のちっちゃいやつでできています。細菌の蛋白は攻撃するんだけど、自分の身体の蛋白は攻撃しない。それが人間の非常に不思議なところなんですね。

### MGの機序

- ・ 筋力を伝える神経伝達物質(アセチルコリン)を受け取る受容体の機能障害
- ・ AchR抗体が本質
- ・ この異常な抗体の出現には胸腺の関与が考えられている
- ・ 胸腺での異常抗体産生のメカニズムには、ヒトの免疫異常が関与しているとされる
- ・ 免疫異常の原因は不明だが、体質的な問題やウイルスの感染などが考えられている

それは、実は、免疫が自分の身体を守るということ、難しい話になりますが、免疫寛容と申しまして、だいたい生まれて2~3ヶ月ぐらいいままでに身体の中にある蛋白は敵とはみなさないと。それからあとに入ってきた蛋白は敵とみなす、というのを免疫寛容というのですが、実はそれが壊れてしまったもの、要するに自分の身体の蛋白なのに自分で異物だと

感知して攻撃してしまう、というのが、いわゆる自己免疫疾患というものになります。

ですから、本来は自分のアセチルコリンの受容体を攻撃しようなんて絶対に思わないわけですね。それが何らかの理由、何らかの理由がまだよく分かっていないのですが、何らかの理由で免疫が誤作動を起こしてしまって、それでそこを攻撃してしまって病気が起こるとというのが基本的にいわゆる自己免疫疾患、今回でいう重症筋無力症と類似の病態が本質ということになります。

普通は自分の細胞は攻撃しない。敵は攻撃するけども、自己免疫疾患の場合は、自分の細胞を攻撃してしまう、というような現象が起こっているということになってい

ると言われています。

まとめてみると、重症筋無力症の機序としては、筋力を伝える神経伝達物質のアセチルコリン、それを受け取る受容体の働きが悪くなる。なんで悪くなるかということ、アセチルコリンの受容体の抗体というのが作られて、それで起こるんだということが言われています。

これは、抗体の出現には胸腺の関与がとりあえず考えられていますけども、これ残念ながら全部は説明つかないんです。おそらく90%はこれで説明可能だろうと、残り10%が説明つかないというところがちょっと難しいところです。

胸腺というのは、これまた難しい話ですが、ちょうどこの胸に胸骨という骨があります。その裏側にある組織、臓器なんですが、子どもの時に免疫に関わる働きがあります。ただ、子どもは病気に弱いからそういう免疫を強くしているんですけども、18ぐらいになってくると、もういらぬよねということで、胸腺というのはだんだんと萎縮していってなくなってくるんです。ところが、重症筋無力症のある方は、ここに腫瘍がある、あるいはこれが非常に腫れてくるというような現象が起こって、そこでどうも抗体が産生されているらしいということが分かっています。ですから、胸腺の関与が考えられていて、胸腺の関わりが深いと考えられた場合には、この胸腺をとるような手術をしなければいけないということになっています。

ですから、そこのところが1番問題で、ただ、本当はこういう現象が起こってくる原因が分かると根本的な治療が開始できるんですけども、今のところまだ分かりません。これは自己免疫疾患でよく言われている体質的な問題とウイルスの感染といったようなものがあるのではないかというふうに言われています。

## MGの新しい機序

- ・ 新しい抗体の発見
- ・ 20%にAChR抗体が陽性
- ・ MuSK (muscle specific receptor tyrosin kinase) 抗体:AChR抗体陽性例の10%で陽性
- ・ LrP4(LDL受容体関連タンパク質4) 抗体
- ・ rapsyn (AChRの裏打ち蛋白) 抗体
- ・ RyR (リアノジン受容体) 抗体
- ・ titin抗体

ただ最近いろんなことが分かってきました。まず1つは、新しい抗体が発見されてきているということです。さきほど申し上げましたが、基本的にはアセチルコリン受容体の抗体というのが陽性になる方が圧倒的に多いのですが、実は2割が陰性であるということが分かっています。陰性の方の中に、1つMuSK抗体陽性の患者さんが10%ぐらい

いる。ただ、残りの10%がまだ決着ついていなんですね。それで最近ではLrP4抗体とかrapsyn抗体とか、リアノジン受容体抗体とかtitin受容体抗体、いろんなものが抗体の候補として見つかってきています。ただこのへんはまだ今回の学会でも実は結論がでてなくて、何が結論が出てないかということ、たとえば、このLrP4抗体が陽性でなおかつアセチルコリン受容体抗体が陽性の方もいる。ということで、これが単独

に本当に悪さするかどうかというのは実はまだ結論が出てないというのが現時点の考え方ですが、そういう意味でただ、いろんな抗体がどうも関わっているらしいというのがだんだん分かってきていて、アセチルコリン受容体が最も重要なのは間違いないんですけども、これのみでやっていくのもちょっと無理があるんじゃないかというふうに現時点では言われています。

今回は普通の臨床的な話を少しします。

## MGの疫学

- 有病率：10万人に11.8人(2006年)
- 発症年齢：0～4歳と20～30歳にピーク
- 近年高齢発症が増えている。65歳以上での発症：7.3%(1987)→16.8%(2006)
- 眼筋型は幼年～若年層に多く、全身型は20～60歳に多い
- 男女比：1:1.85と女性に多い
- 合併症：27.6%にみられ、甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチ、慢性甲状腺炎が多い

重症筋無力症は疫学のデータがいくら調べても2006年以降はでてないんです。ですからこのデータを使わせていただきますが、10万人で11.8人というようなデータが出ています。ただ、大きな疫学調査ではないので、まだ認められてはいないのですが、そのあとにいろんな疫学の少人数のデータは出ていますが、実際にはこの数がだんだん増えていると

というのが現状のようです。

発症年齢は子どもと若年層でピークがあるのですが、最近はやはり高齢者の重症筋無力症も増えてきていると言われています。1987年には65才以上では7.3%の報告だったんですが、2006年では16.8%ということで、倍になってきています。今は高齢者の重症筋無力症の患者さんの治療というのが1つの大きな問題です。

眼筋型は若い方に多いのですが、全身型はむしろ高齢の方に多いところがあるといわれていて、女性に多いです。

合併症はいろいろありますが4人に1人ぐらいは合併症があります。例えば甲状腺機能亢進症、リウマチ、慢性甲状腺炎などがあります。これはどれも自己免疫疾患です。最近自己免疫疾患特に慢性関節リウマチはそうですが、いろんな自己免疫疾患が合併すると言われています。特に多いのは、慢性関節リウマチとシェーグレン症候群が多いといわれています。

重症筋無力症といってもおそらく我々臨床家というか、医療者側にとっては、おそらく重症筋無力症の患者さんに対して重症筋無力症だけ診ていい時代ではなくなってくるんじゃないかなと。要するにこういう合併症にも目を配らなきゃいけない時代が来るんだろうなと思います。

## MGの分類

臨床分類[重症筋無力症のOsermanの分類]

- 1 小児型
  - 1) 新生児型: 分娩の際から生まれた新生児(12%)に一過性に筋無力症がみられる。2) 若年型: 重症筋無力症が多い。
- 2 成人型
  - I 型: 眼筋型 (35.7%)
  - IIa 型: 全身型 (軽症) (27.6%)
  - IIb 型: 全身型 (中等症) (16.5%)
  - III 型: 急性重症型 球症状を伴い全身型で発症し、急速に進展し呼吸障害を呈する (18.6%)
  - IV 型: 晩期重症型 I・II型で発症し、2年以上の経過後重症に移行する (2.5%)
  - V 型: 筋萎縮症 (2.0%)



## MGの臨床症状

- 眼症状
- 顔面筋の筋力低下
- 咬筋の筋力低下
- 頸部筋群の筋力低下
- 球症状
- 四肢筋の筋力低下
- 呼吸筋の障害

## 眼症状

眼瞼下垂 (まぶたが下がる)

- 眼瞼下垂: 左右片方から生じ、夕方に悪化。目を閉じると改善。



- 複視: 物が二重に見える。片眼では、二重には見えない。

複視 (物が二重に見える)



分類というのは、今でも昔のオッサーマン分類というのを使っています。小児型、成人型と分かれて、成人型は筋筋型から全身型、劇症型、重症型というような形で分かれています。

臨床症状は一部の易疲労性に加えて、眼症状、目の症状ですね。あとは顔面筋の筋力低下、咬筋の筋力低下、頸部筋の筋力低下といったような筋力低下があります。あとは球症状、四肢筋の筋力低下、1番重くなると呼吸筋の障害というような症状が出てきます。

いわゆる目の症状は基本的にはまぶたが下がることとものが二重に見えるということです。僕もだいたい両方が等しく下がる方というのはほとんど診たことがありません。やはりどちらか片方からできて、思いっきりさがっちゃうと両方下がっちゃうんですけども、初期の段階では左右差があるというのが特徴のようですが、なんで左右差があるかよく分

らないんですね。抗体が血液を回って受容体のところを攻撃するわけですから、左右差なんか本当はなかったっていいはずなんですけど、でも、不思議なことに、左右差があるというのがあります。

こういう症状は特に夕方に悪化するというのが特徴になります。

あと、複視というのは、これも実は左右差の問題で説明がつくんです。なんで複視が起こるかという、視力が下がるからじゃないんです。目を動かす筋肉が両方とも一緒に動かないからなんです。例えば右の方をグッと向くと、左目の内転筋というのがキュッと収縮して、左目(右目?)の外転筋というのはギュッと収縮するんです。

同じ方向に動けば1つに見える。ところがどちらか、要するにこちら側の内転筋かこちらの外転筋の筋力が弱いと、こっちがフルにいくんだけどこっちがフルに動かないもんですから、それでぶれてみえるという現象が起こってきます。だから、これはやはり眼瞼下垂の左右差と全く同じ機序で起こっているというふうに考えていいと思います。両方とも同じだけやられると複視は起こりません。左右差があるから複視が起こるというようなことで考えられています。

大事なことは、片目では二重に見えない状態です。両目で見た時に二重に見えて片目では二重に目えないというところに異常がある。片目で見ても二重に見えるのは、これは近視です。遠視もあります。

## 顔面筋力の低下

- ・ 目を十分に閉じられない
- ・ 口輪筋の脱力で口が閉じにくい：ストローでジュースが飲めない、口笛が吹けない、風船がふくらませにくい
- ・ 表情が乏しくなる

顔面筋力の低下に関しては目を閉じられないということと、あとは、口輪筋、口をすばませる筋肉ですが、これが力なくなっちゃうので、ストローでジュースが飲めないというような現象が起こってきます。あとは、口笛が吹けないとか風船が膨らませないとか、要するに口をグッとつぶれないということです。あと

は極端になってくると表情が乏しくなるというような現象が起こってきます。

## 咬筋の筋力低下

- ・ 噛む力が弱くなり、咀嚼困難
- ・ 口元を閉じることが困難
- ・ 口が開くので、手をあごに持って行き支えることもある



咬菌の筋力低下が起こります。咬む力が弱くなるから咀嚼、要するに一生懸命噛み砕く力が弱くなるので、あまりご飯がたべづらくなっていくというような現象が起こってきます。口元が閉じられない。黙っていると口が開くので、患者さんによってはこういうふうに支えて病院にいらっしゃる方もいます。

万が一、左右差があった時にどういう現象が起こるかということ、右と左の筋肉の咬む力がアンバランスが起こる。そうすると顎関節症が起こりやすい。そういうことで、痛みとして訴えて病院にいらっしゃる患者さんもあります。

## 頸部筋群の筋力低下

- ・ 首の屈曲伸展力が弱くなる
- ・ 夕方になると、肩こりや首の痛みが強くなる
- ・ 臥床時に首を持ち上げづらくなる
- ・ 首の下垂が生じることもある

頸部筋力の低下ですが、これは一応屈曲と伸展が弱くなるというふうに書いてますけども、基本的にはこう、曲げるのが弱くなる方が圧倒的に多いです。そうなってくると首の力が弱くなってるので、首、頭がだんだん支えられないので、夕方になってくると、肩が凝ったり首が

痛くなったりというような症状を訴える患者さんもいます。

あとは、寝てて、ギョッと起き上がろうとした時に首が持ち上げられなくて、そのままになってしまって、普通に起き上がれなくて、寝返りをしてうつぶせになってから起き上がらないと起き上がれませんという患者さんもいます。

極端な方では、首が冴えられなくてこんなふうになったり、こんなふうになったり、首が赤ちゃんの首がすわっていない、すわらないような状態になる患者さんもいます。

## 球症状

- ・ 嚥下困難：固形物を大きな固まりのまま飲むことが困難。水は鼻に抜ける
- ・ 構音障害：鼻声、ナ行が言いがらい。



重要なのは球症状です。やはり ALS でも何でもみんな同じですが、球症状というのは、要するに喋ることと呑み込むことをさすわけですが、呑み込むのがちょっとしづらいということが起こってきます。無理に呑み込もうとすると、鼻に水が抜けたりするというようなことが

起こります。あとは、構音障害として、鼻声になる。風邪ひいて鼻がつまると「ナ行」がいえません。ナ行をいうためには、空気が鼻に抜けてこないとな行ってきちっといえないんです。鼻をつまんで、あいうえおはいえる、なにぬねのは詰まっちゃう。というような症状が出てくると言われています。逆にいうと、ナ行がいえぬような症状がでてきたらひよとしたら球症状がでてきたかもしれないと思わなくちゃいけないですね。球症状が出てくるとこれは危険信号のサインになりますので、危険信号というのはいわゆるクリーゼが起こりやすくなるサインになりますので、これは要注意のサインということになります。

## 四肢筋の筋力低下

- ・ 近位筋優位のことが多い
- ・ 歯を磨く、髪を洗う、髪をとくが困難
- ・ 階段昇降困難、起立困難
- ・ 動揺性歩行を呈する



四肢の筋力低下はこれも不思議なんです。どこがやられてもいいんじゃないかって、理屈上思うんですけども、どうも身体の近位筋がやられる。近位筋というのは、手の先の方じゃなくて、肩とか腰回りの筋力が弱くなるということなんです。そういう方が多いです。そうす

ると、歯を磨く時に手を持ち上げられないので、支えながら磨かないとかダメとか、髪が洗えない、とけない。みんな腕を持ち上げなきゃいけない症状なんですけど、そういうのが難しくなる。あとは階段等の昇降とか起立がしづらくなるというような症状がでてきます。

## 呼吸筋の障害

呼吸困難・息苦しさ

- ・ 労作時の息切れ、肩で息をする、のどがごるごるする
- ・ 筋無力症クリーゼ



もう一つ重要なのは呼吸筋の障害です。これも ALS と全く同じです。筋力がおちて問題になるのは呼吸する筋肉の力が弱くなるというところが問題で、動いたら息切れをする。肩で息をしないと苦しい。喉がゴロゴロするといった症状があって、筋無力症が悪化して起こるものをクリーゼ、筋無力症クリーゼというふうにいいます。

クリーゼというのはなんでクリーゼというのかというのはよく分からないのですが、英語でいうとクライシス、危機という意味です。クリーゼはドイツ語ですが、それがなぜか今まで残って日本語としてクリーゼという言葉で残っているのが呼び名のものです。

これが1番この病気で問題な症状で、呼吸困難になってしまう。場合によっては挿管とか人工呼吸管理が必要になってしまうことがあるというものに対してクリーゼというように言い方をします。

## クリーゼ

- ・ MGの患者さんが呼吸困難となり、挿管・人工呼吸管理が必要となること
- ・ 筋無力症クリーゼ：MG症状として呼吸筋麻痺を生じる場合。誤嚥・窒息なども含める。
- ・ コリン性クリーゼ：治療薬(抗コリンエステラーゼ剤)の過量から生じる
- ・ 胸腺摘除後、24時間以内に抜管できない場合も含める

実はクリーゼには2種類ありまして、筋無力症が悪化して起こるクリーゼ、これを筋無力症クリーゼといいます。あとは、コリン性クリーゼといって、コリンエステラーゼ剤というお薬を使う場合があるのですが、そのお薬が多くなったりして起こる場合をコリン性クリーゼといって、2つのクリーゼがあります。

胸腺をとる手術をしたあとに、普通は全身麻酔でしますので、人工呼吸管理をして手術するんですが、人工呼吸管理して抜管できない場合もクリーゼといいます。ただこの場合のクリーゼというのは実は筋無力症クリーゼということになります。

これはここでみなさんにいってもしょうがないのですが、これは医者としてはこの患者さんは絶対に死なしちゃいけない状態になります。でもなにもしないと死んじゃう。これはとにかくちゃんと呼吸管理をしてきちっと治療してあげるとまず死ぬこと

はないような状況です。ただコリン性クリーゼの場合はちょっと厄介で、コリン性クリーゼの場合は何をしても間に合わなくて命を落とされる方もいます。もし患者さんあるいはご家族の方がいらっしゃる場合は、くれぐれもお願いするのはコリンエステラーゼ剤を自己判断で多量に飲まない。調子が悪いからといって、ちょっと追加で飲んじゃおうかなというふうなことをやってしまうと、コリン性クリーゼになる可能性があります。筋無力症クリーゼの場合は助けられます、まちがいはなく。ただコリン性クリーゼの場合は、助けられることもできるんですけども間に合わないこともあるので、これだけは絶対にさけるような日頃のお薬とのつき合い方を思っただけだと思います。

## MGの診断基準

- 1 自覚症状 (a) 眼瞼下垂 (b) 複視 (c) 四肢筋力低下 (d) 嚥下困難 (e) 言語障害 (f) 呼吸困難 (g) 易疲労性 (h) 症状の日内変動 (waning現象) (c) 血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性
- 2 理学所見 (a) 眼瞼下垂 (b) 眼球運動障害 (c) 顔面筋力低下 (d) 頸筋筋力低下 (e) 四肢・体幹筋力低下 (f) 嚥下障害 (g) 構音障害 (h) 呼吸困難 (i) 反復運動による症状増悪(易疲労性)、休息で一時的に回復 (j) 症状の日内変動(朝が夕方より軽い)
- 3 検査所見 (a) エドロホニウム(チンシロン)試験陽性(症状軽快) (b) Harvey-Masland試験陽性

重症筋無力症 免疫性神経疾患に関する調査研究班

診断基準をもってきました。これは従来からいわれている研究班の診断基準です。易疲労性があって、休息で回復して日内変動があるというのが重要なもので、確実例では自覚症状があって理学所見があって検査所見があった場合は確実ですよということをいっています。ただ鑑別しなさいいけない疾患が一杯あって、こういう病気を全部鑑別してくださいというのが従来つかわれていたものです。

2013年に、重症筋無力症の診断基準が新たに整理されましたのでそれをご紹介します。症状としては、さっきとほとんど同じなんですけど、これだとまだ見る気がすると思いますが、症状がこれだけ書いてあるうちの3つあればオッケー。自己抗体があればOK。神経筋接合部の障害の検査所見が2つあればOKといわれています。

## MGの診断

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

## MGの鑑別

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

## MGの検査

・ テンシロン試験：抗コリンエステラーゼ阻害剤の  
静脈注射で症状が改善



【注射前】

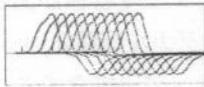


【注射後】

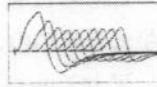
いしか効かない薬なので、治療には役立たないのですが検査で非常に有用だということで今でもしばしば使われています。

## MGの検査

反復刺激試験：筋電図で電氣的に反復刺激を行っ  
て、易疲労性を検出する。テンシロン試験を併用  
して、コリンエステラーゼ阻害剤で易疲労性の改  
善もみる



【健康な人】



【重症筋無力症の患者さん】

下がってくるという現象があると筋無力症であるといえると言われています。

最近のはやりなんですけども、単線維筋電図というのも最近重要視されています。これは筋肉の中に針を挿し込んで軽く収縮してもらいます。筋肉に挿す針はものすごく細い針は挿すんですけども、筋肉の線維の太さからみるとかなり太いんです。それで必ず複数の筋電図の波形がとれます。軽く収縮してしまうと、だいたい同じ間隔で2つの波形が得られるんですが、筋無力症の方ですと、この差がばらついて、このようにバラバラ出てくる、というのが重症筋無力症の特徴だということが最近判明しまして、これも診断ということでは多に使われていると言われています。ただ、残念ながらこれは、すごく難しいんですね。実際には髪の毛ほど細い針なんです。皮膚というのは凄く固いものですから、挿そうと思うとクンニャリ曲がるんです。キュッとやるとすぐキュッと曲がっちゃうんです。それで見もしない筋肉に、外からももちろん見ながら挿すわけではないので、見えもしないところの1本の筋繊維にまっすぐその細い針をささなきゃいけないって、これは非常に、匠の技を要するので、全国でもこれをきちっと評価できる方は、実はありません。というのが今1番問題で、それを鍛えようということで神経生理学会が一生懸命講習会をやっているような検査法

検査としては、さきほどのものにとりませんが、テンシロン試験というのがあるって、これは抗コリンエステラーゼ阻害剤、要するにアセチルコリンを分解する酵素を阻害してやる。即ちアセチルコリンを増強してやるお薬なのですが、それを注射してあげると、この場合はまぶたですが、さがっていたまぶたがピュッと改善する。このお薬自体は10分ぐら

あとは、反復刺激試験といって、どこでやってもいいんですけど、例えばこういうところに電気でピュッピュッピュッピュッと刺激してやります。10回刺激するのですが、そうすると10回収縮するのですが、そうすると10回収縮する波がでてきます。その一个一个の波がこれです。10回刺激するわけですがだんだん疲れてくるわけで、重症筋無力症の場合は疲れてくるのでだんだん振幅が

になります。

## 血中の自己抗体

- ・ アセチルコリン受容体抗体(AchR抗体) : 80-85%で陽性
- ・ 筋特異的チロシンキナーゼ抗体(MuSK抗体) : 5~10
- ・ LrP4(LDL受容体関連タンパク質4) 抗体
- ・ リアノジン受容体抗体(RyR抗体)
- ・ チチン抗体 : 高齢発症のMGに多い

自己抗体の話です。アセチルコリン受容体はさきほどもお話しましたが、8割の方で陽性になってきて、MuSKの方がほしい10%ぐらいの陽性になってきて、LrP4、アリアノジン、titn抗体があるといわれています。

1つ、MuSK抗体についてお話しします。これは、シナプス硬膜、神経があって筋肉があってというお話をしましたが、

神経と筋肉の間がシナプスといいますが、シナプス硬膜ですから筋肉側です。筋肉側のところに分布しているアグリンというものに対する受容体と言われています。この抗体があることで、神経筋接合部に異常が起こっているというふうに言われています。臨床症状は後ほど説明します。

これは恐らく皆さんのスライドにはないと思います。末梢神経の筋肉の終末とこっちが筋肉側なんですけども、表面にアセチルコリンの受容体があるというのをさきほどお見せしました。実は、これだけではなくて、こちらにもう1つ受容体があると言われています。ドック7というのですが、これがまだ未知のシグナル経路といって、まだ実はよく分かってないところなんですけども、アセチルコリンが出てきてここにくっついて筋肉が動くわけなんですけれども、それと同時にアグリンという物質がここから出てくると言われています。アグリンがLrP4とかMuSKというようなところの受容体にくっついてドック7というものに働きかけてアセチルコリン受容体に対して何らかのシグナルを送っていると。何のシグナルかということですが、今1番考えられているのは、アセチルコリンの受容体を安定化させるため、要するに壊れないでなるべくその状態を保持させようとするためのシグナルではないかと言われています。

今回の神経学会でもこの話が大量に出ていたんですが、今のところまだそこまでは結論が出ていません。何の働きをしているかは。ただ、さっきいったように、この表面にMuSKの抗体がくっつく場所、あるいはLrP4の抗体がくっつく場所が実はあって、それによってこのシグナルの働きに異常が出てきて、このアセチルコリン受容体の働きがおかしくなって病気が起こるんじゃないかというふうに考えているのが今現在の考え方です。

## MuSK抗体

- ・シナプス後膜に分布し、アグリンに対する受容体
- ・この抗体により、神経筋接合部の機能異常が生じると考えられている
- ・抗体陽性例は、女性に多く、臨床的に球症状が強いとされる

MuSK抗体は昔は測るのが大変だったのですが、今はコマーシャルで測れるので簡単に分かるんですけども、こういう抗体の陽性の患者さんが普通の重症筋無力症の方とどう違うかというのは随分分かっています。これは少なくとも子どもではあまりなくて、若年から高齢の成人に多いといわれています。女性に多いのは普通通りです。

球症状とか顔面筋脱力が非常に強くて、クリーゼになりやすい特徴があると言われています。通常コリンエステラーゼ剤、さっきのテンシロン試験もそうですけども、使うこともあるのですが、無効なことがある、効かないこともあると言われています。あとは筋の萎縮があつて、胸腺摘除が効かないこともある。一部に予後不良群があるということで、ちょっとこの病気に関しては治療が従来の重症筋無力症とはちょっと違ったやり方をした方がいいんだろうというふうに言われています。

## MuSK抗体陽性例

- ・20~60歳代の発症、1:3と女性に多い
- ・眼症状、球症状、顔面筋脱力が著明、クリーゼになりやすい
- ・コリンエステラーゼ阻害剤が無効のことがある
- ・舌、表背筋の萎縮を伴う
- ・胸腺摘除が無効のことがある
- ・血漿交換、ステロイドが有効だが、一部予後不良群がある

長崎大学の本村先生がこのへんの研究をやられているのですが、最近ではアセチルコリン受容体抗体陽性MGという言い方をするんです。要するに普通MGってもう言わなくなってきているんですね。みると、頻度はさきほど言った通りで女性がこっちの方が若干多くて、臨床像としては球麻痺型が多いといわれています。眼筋型はむしろ少なくて萎縮が強くてクリーゼも起こりやすい。コリンエステラーゼ剤は、こちらは効くんですけど、こちらはよく分からない。胸腺腫が合併することはほとんどない、というところで、いわゆるアセチルコリン受容体抗体陽性のMGとはやはりちょっと違う臨床像があると言われています。

## AchR抗体陽性MGとMuSK抗体陽性MGの臨床・免疫学的比較

	AchR抗体陽性MG	MuSK抗体陽性MG
頻度 (%)	80~85	5~10
男女比	1:2	1:3
臨床像	眼症状で発症し全身型へ	発症時より眼筋・球麻痺型
眼筋型の頻度 (%)	20~40	3
筋萎縮の頻度 (%)	10	26
クリーゼの合併頻度	10~20	33
ChE阻害剤	有効	不定
胸腺腫の合併率	20~30	0

本村ら2011一部改変

治療効果についてもかなりまとめられていまして、胸腺摘除をやってもあまり

効かなくて、1番いいのは経口のステロイド治療、あとは二重濾過血漿交換というのがよく効くと言われています。血漿交換には単純血漿交換と免疫吸着と二重濾過血漿

交換というのがあります。免疫吸着は実はあまり効かないというのが MuSK 抗体陽性の MG の特徴であると言われています。タクロリムスも実はあまり効かなくて、最近保険適用の通ったグロブリン大量治療もあまり効かないというのが MuSK 抗体陽性です。

## Lrp4抗体陽性例

- ・ AchR抗体およびMuSK抗体陰性例の全身型MGの2.2-50%を絞めると推定される
- ・ 男女比は1:5と女性に多い
- ・ 胸腺腫を認めない全身型MGが多い
- ・ 四肢の筋力低下を訴えることが多い

(本村ら、2012)

これは本当に新しいところですが、Lrp4 抗体陽性の MG の場合はということで、少し臨床型がまとめられてきています。アセチルコリン抗体と MuSK 抗体が陰性の全身型の MG の 2 ~ 50% の多くが Lrp4 抗体陽性じゃないかというふうに言われています。これも女性に多い。胸腺腫のない全身型がおおい。だから、胸腺腫がある例というのは実はアセチルコリン受容体抗体陽性 MG といわれているものだけということになります。

あとは四肢の筋力低下を訴えることが多いといわれています。

## Lambert-Eaton症候群

- ・ 下肢近位筋脱力から始まるが多い
- ・ 眼瞼下垂、顔面筋、頸部筋力低下を伴う
- ・ 複視、嚥下困難、呼吸困難は少ない
- ・ 排尿障害などの自律神経症状を伴う
- ・ 悪性腫瘍(特に肺小細胞癌)の合併が多い

あんまり関係ないのですが、Lambert-Eaton 症候群は、重症筋無力症の類縁疾患です。これは何で起こるかという、悪性腫瘍の合併で起こることが多いんです。特に肺の小細胞ガン、実はこの肺の小細胞ガンというのは、不思議な病気です。いろんな抗体を産生します。神経がらみでいうと、こういう Lambert-Eaton 症候群が起こることもありますし、末梢神

経障害が起こることもあります。脳炎も起こるといって、非常に不思議なガンなんですけども、このガンの合併の時に、抗体が産生されて重症筋無力症のような症状が起こるといわれています。

これは下肢の近位筋の脱力から始まること多くて、これも眼瞼下垂、顔面筋とか頸部筋力低下を伴うことが多いといわれています。複視とか嚥下困難、呼吸困難はむしろ少ないと言われていて、自律神経障害を伴うといわれています。ですから多くの場合は、ガンの方で下肢の筋力の脱力が始まるわけですから、歩く時にどうも歩きづらいつと訴える。ガンの方でだんだん体力落ちてきますから、臥床、寝た切りになってきて、力もなくなってくるからだんだん歩く時に病気でなくてもふらつく症状が出てくるのが結構多いんです。そういう患者さんの中にこの病気がどうも隠れているというようなことで、注意が必要です。あとこの症状で始まって、よくよく調べたら

ガンが見つかることもあると言われています。ですから、我々サイドの話ですけど、万が一こういう患者さんがいたら、徹底的にガンを調べるというのがあるんです。時々そういう患者さんが僕等の目につくことがあって、1年ほど前にこの患者さんが僕のところに來られてどうもこの病気っぽいと。どこを調べてもガンが見つからない。どこをしらべたんですかといたら怒られますが、PETまでやったけど分からない。でもこれはこの病気だからガンがあるに違いないという話をして、こまかくCTをきいたら、気管の壁が厚いんじゃないかというのが分かって、うちは呼吸器内科がありますので呼吸器内科の先生と相談して、これでガンは疑わないけどでもこれは確かに壁が厚くて異常だということで、気管支鏡をいれさせてもらって、その場所に針をピュッと挿してそこから細胞を吸引してきて調べたらやっぱりガンがあったんです。固まりをつくる前のガンがみつかって、その方は何とか手術をしてその場所は取り除けたというのがあるので、そういう意味ではサインというのは非常に重要なものであると思います。

## 胸腺と胸腺種

- ・ 胸腺は、Tリンパ球の分化成熟を司る
- ・ 4~5歳で最大となり、思春期以降に退縮・脂肪化する
- ・ 胸腺内にアセチルコリン受容体様構造を有する筋様細胞が存在し、MG発症に関わる重要な抗原供給源と考えられている



胸腺の話をしただけします。胸腺というのは肺に囲まれて心臓の上のこの場所にあります。難しいことをいうと、Tリンパ球というリンパ球の分化・成熟を司るもので思春期以降に退縮して脂肪化します。ここにアセチルコリン受容体様の構造を有する筋様細胞というのがあり、ここに間違っただけで抗体ができてMGの発症に関わるような抗原供給源、どういうことかという、ここで抗体が産生されてしまうということが起こります。受容体抗体陽性MGの方はこの働きが悪くて起こることが多いと考えられています。

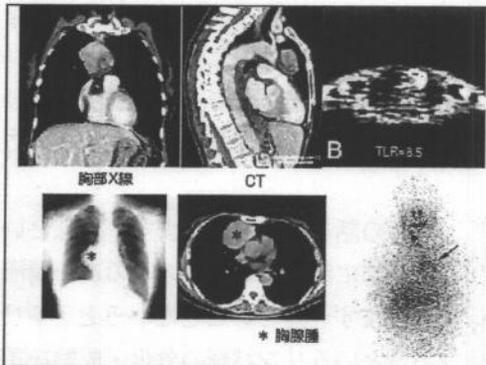
## 胸腺と胸腺種

- ・ MGでは、約70%に胸腺の過形成、32%で胸腺腫瘍が合併(2006年全国調査)
- ・ 若年患者では過形成が多く、高齢患者では胸腺腫瘍が多い
- ・ MGでは、胸腺は抗体産生の場、抗原提示の場と考えられる

2006年の全国調査では70%に胸腺の過形成がある、異常があると。32%で胸腺腫瘍が合併しているといわれています。若年者の場合は過形成が多くて高齢者の場合は腫瘍が多いといわれています。

## 胸腺種の画像診断

- ・ CT：簡便に胸腺を検査可能
- ・ MRI：拡散強調画像で悪性度の評価、嚢胞との鑑別
- ・ タリウムシンチグラフィ：異所性胸腺の検索
- ・ PET：悪性度の評価に有効



どうやって分かるのかということですが、1番簡単なのはCTでやるのが1番簡単です。すぐこれで分かる場合は分かります。MRIでもやりますし、シンチでもありますが、どうしても分からない場合はPETまでやるというのが基本になると思います。

たとえば大きいレントゲンを撮るとなんとなく膨らんでみえますね、こういうような腫瘍として見える場合があります、CTだとこうです。シンチでみると、ここに集まっているようにみえることがあります。MRIでも、ここまで大きいとMRIやらなくてもCTでも分かりそうですね、胸腺腫瘍がこういう形でできます。PETをとるとこういう形でできます。

実は胸腺って、一個のような気がしますでしょう。実は胸腺というのは8～10個あるんです。発生学的に、胎児の頃には下腹部にあって、オギャーと生まれてくるまでにだんだん上にずれて、こちらへんにあがってくると言われています。ですから、胸腺の場合は異所性胸腺が非常に多くて、正確なデータはないのですが、20年ぐらい前に調べられた時には、10個が全部ここに固まっているわけではなくて、10個ぐらいがあちこちに点在して存在している割合が60%ぐらいあると言われています。いったいどこにあるかということ、1番多いのが心臓の裏なんだそうです。ようするに心臓の裏からこう曲がってくる。こちらへんにあるんだそうです。あとはお腹の中なんだそうです。

ここにいらっしゃる皆さんのうちの何人ががひょっとしてそうかもしれないのですが、胸腺の腫瘍があって、とつたと。とつたら普通は病気が治るはずですね。抗体ができなくなるわけですから。だけど治らなくてやはり薬を飲まざるをえないという方がいらっしゃると思うんです。実際に血液検査で定期的に調べると、アセチルコリンの受容体抗体が0にならない。下がるんだけど、でもやっぱり正常よりも高い。そういう方は基本的にはどこかに、異所性胸腺があって、そこで少なからず抗体を作り続けているという現状があると言われています。

ですから、最近では胸腺摘除術が胸腔鏡で、ここからカメラをいれてとることができるんです。外科の先生はその方が侵襲が少ないからそれでやりたというのですが、僕

等をお願いして開胸にしてもらいます。なぜかという、せめて心臓の裏側だけみて下さい。心臓の裏側に胸腺があったらそれをとってきて欲しいとお願いして、なるべく開胸をお願いします。患者さんには負担が大きいのですが、一生薬を飲み続ける必要がある可能性と、完璧に治って薬を飲まなくてもすむ可能性があって、なるべくそうやった方が薬を飲まずにすむ可能性が高ければその方が僕はいいんじゃないかなということ、もちろんご本人には相談しますが、そういう形でやることが多いと思います。

## 重症筋無力症の治療

- ・薬物治療
- ・胸腺摘除術
- ・血液浄化療法
- ・免疫グロブリン大量療法

うことで分けます。眼筋に限局している場合は、腫瘍関連の時は胸腺摘除を当然する。そうでなければ免疫ステロイドかステロイドパルス療法かコリンエステラーゼ、ナファゾリンという点滴だけで良くなることが多いというふうに整理されています。

## 薬物治療

- ・抗コリンエステラーゼ剤
- ・副腎ステロイド
- ・免疫抑制剤
- ・生物学的製剤
- ・グロブリン大量療法

されました。アルゴリズムもできあがっちゃってまして、これは筋無力症と診断されたら抗コリンエステラーゼ剤をやって、胸腺腫があった時にはオペにもっていく。眼筋型であればこういう流れで治療してください。胸腺腫がなくて、全身型であればこういう流れで治療してくださいということで、だいたい治療に関しては、今回の2014年の改訂でだいぶ整理されて、どこの医療施設でも均一な治療ができるようになったのではないかと思います。

基本的な考え方というのがありまして、成人型の発症のMGは完全寛解は得難い。だから長期にわたることを意識してQOLやメンタルヘルスを保って下さいと、そこ

重症筋無力症の治療の話をして。当然ながら薬物治療、胸腺摘除、血液浄化療法、最近ではグロブリンの大量療法というような治療があります。これについてもご存じと思いますが、2014年に診療ガイドラインが作成されました。これで治療についてはかなり整理されます。一応早期発症、要するに若年の場合と、中高年発症と、胸腺腫瘍がある場合という

全身型もほとんど同じです。胸腺合併例では腫瘍がある。あとは経口ステロイド、免疫抑制剤、それ以外の治療としては血液浄化療法、グロブリン療法などが新たに入ってきています。クリーゼになると、血液浄化療法、グロブリンを軸にして、ステロイドパルス療法等々を行うというようなことで、かなり治療が整理

がまず第一行にきてるんですね。要するに完全寛解をしないことを前提に治療しましょうというふうに進めています。それから経口プレドニンはやはり5mg以下に早く達成するようにしてください。5mg以下を達成するために、他の免疫抑制剤などを積極的に使いましょうというのが基本的な考え方です。

あとは、なるべく短期間に改善させて長期内服薬は少量にとどめるようにしましょう。免疫療法が中心であるんだけど、コリンエステラーゼ剤はあくまでも補助薬として使いましょう、というような基本的な考え方が提唱されています。

## 抗コリンエステラーゼ剤

- ・ 神経終末から放出されるアセチルコリンの分解を抑制
- ・ 筋収縮力を増強
- ・ あくまで対症療法
- ・ AchR抗体陽性例で有効
- ・ コリン作動性クリーゼを起こしうるので使用には注意が必要

コリン作動性クリーゼを起こしうるので、これについては使い方は注意しなければいけないと言われていています。

## 抗コリンエステラーゼ剤

- ・ メスチノン：作用時間が短く、使用しやすい。重症例では効果が弱いことも
- ・ ウブレチド
- ・ マイテラーゼ
- ・ ワゴスチグミン

です。あんまり作用時間が長いやつだと一旦クリーゼ起こしちゃうと回復するのに凄い時間かかっちゃうので大変だということで、だいたい皆さん患者さんの中ではメスチノンを飲まれているかた、ひよっとしたらウブレチド、マイテラーゼ飲まれている方もいらっしゃるかもしれませんが、メスチノン使われている方が多いと思います。

どうやるかという話です。お薬については、まず抗コリンエステラーゼ剤です。アセチルコリンの分解を抑制する薬です。これを使うことで筋力は増強しますが、これはあくまでも対症療法なんです。だからこれでMGの病態を治療するお薬ではない。あくまでも症状をちょっと持ち上げているにすぎないということをまずご自覚いただきたいと思います。コリン

お薬はメスチノン、ウブレチド、マイテラーゼ、ワゴスチグミンといったようなお薬があります。やはりこれだけ解説があつてこれだけこっちに解説がないのは、実はやっぱりメスチノンは使いやすいんです。なぜかというと作用時間が短いからなんです。作用時間が短いということは、万が一クリーゼになっても、1日ぐらい我慢していれば回復するんで

## ステロイド治療

- ・ 治療効果が早期に得られやすい
- ・ MG治療の中心となる薬剤
- ・ 免疫抑制作用を得るためには、高容量が必要であり、2年以上は使用するため、副作用に注意が必要
- ・ 初期増悪があり、漸増療法が必要

## ステロイドの副作用

- ・ 免疫能の低下
- ・ 糖尿病
- ・ 胃潰瘍
- ・ 精神症状
- ・ ムーンフェイス、中心性肥満
- ・ 副腎機能低下
- ・ 骨粗鬆症
- ・ 高脂血症・高血圧
- ・ 筋力低下・筋肉痛
- ・ 白内障・緑内障

## 免疫抑制剤

- ・ タクロリムス
- ・ シクロスポリン
- ・ アザチオプリン

あとはステロイドですね。ステロイドは、やはり治療効果は高いです。それだけに中心となる薬ではあるんですが、ただ免疫抑制をするんですけれども、高用量が必要です、どうしても。30ミリから60ミリが必要になってきますので、しかも2年以上使わなければいけないということもあるので、副作用に注意が必要です。

あとは、使う時に初期増悪というのがありまして、最初ステロイドを大量にボーンと使っちゃうと症状がグッと悪くなっちゃうんですね。というのがあるので、少量ずつ漸増療法が必要になってくるので、例えば今すぐ治してあげたいと思っても、注意しながらやるとなると2～3週間どうしてもかかっちゃうというところがちょっと面倒なところですよ。

副作用に関しては、当然免疫抑制の薬ですから免疫機能が低下します。風邪をひきやすかったり炎症が起こりやすいです。あとはご存じの方多いと思いますが糖尿病になる方が結構おられますし、胃潰瘍、精神症状を出す方もいます。あとは脂肪が溜まりやすくなるので、中心性肥満、あるいはムーンフェイスで顔がまん丸になっちゃうとかそういう場合もあり

ます。当然ステロイドは元々副腎のホルモンですから、長期に使っていると副腎機能が低下してきますし、骨が脆くなったり、コレステロール、血圧が上がる、筋力が低下したり筋肉痛が起こったりする方もいますし、白内障、緑内障もある。この薬はこんなに副作用があるのに未だに止められないというのは、それだけ強い薬、いい薬なんです。だから、諸刃の剣といって、いい薬なんだけど副作用があるから注意して使わないといけないというところがあるのがこのお薬です。

## タクロリムス

- ・ 筑波山麓の放線菌から分離
- ・ 腎移植の拒絶反応抑制のために使用
- ・ 2000年に、胸腺摘除後でステロイドで効果が十分でない場合に承認された
- ・ ステロイドを使用しづらい症例などに使用

## タクロリムス

- ・ ヘルパーT細胞のサイトカイン産生を抑制し、T細胞依存性B細胞機能を抑制
- ・ タクロリムス使用によりステロイドの約10mgの減量効果が得られる
- ・ 効果発現は、2-4週間と早いが、6ヶ月になって効果の見られる例もある
- ・ 副作用には、腎障害・耐糖能障害・心筋障害などがあるが、MGの容量ではまれ

免疫抑制剤については、いろいろありますが、1番有名なのはタクロリムスというお薬がよく使われていると思います。場合によってはシクロスポリン、アザチオプリンがあります。タクロリムスは日本の会社が開発したお薬です。これは筑波山麓の放線菌、抗生剤ってありますね、ばい菌を殺す抗生剤ですね。実はあれはどうやって作られているかみなさん知らないですよ。それこそ世界中のあちこち、未開の地をみんな巡ってそこから土を持って帰ってくるんです。いろんな土の中にいろんな菌が入って、それを培養してやって通常我々が感染する菌、例えば大腸菌とか緑膿菌とかいろいろあるんですけど、それと一緒に培養して、とってきた菌に、そのものを殺す力があるかどうかを確認するわけですよ。殺す効果があったということになると、じゃあその菌からどんな物質が出てその菌を殺してるのかを分析するわけです。その分析して得られた物質、それが抗生物質になるわけなんです。ですから実は抗生剤というのは、土から開発しているんです。今はだいぶ合成もできてきたとはいつてますけど、基本的にはそれです。

ちょうどこれが発見されたところに腎臓移植というのがやられだしたんです。腎臓移植というのは、他の人から腎臓をもらってきて植えるわけですから、免疫寛容とかが全くなくて、自分の免疫でがんが攻撃されるわけです。それをやられるとせっかく移植しても腎臓働かないので、免疫を抑制しなきゃいけない。従来の免疫抑制剤を使って抑制してたんですが、あまりにも副作用が強くて、せっかく移植しても患者さんがその免疫抑制剤で健康をバタバタと害して、その時にこのお薬をつかったら、非常に副作用が少なく免疫はがつつり抑えられたということで、爆発的に売れたんです。これでこの会社は大きくなったわけなんです、それで使われ出したんです。

ところが、少量使ってもこういう免疫の、自己免疫疾患で非常に有効だというのがだんだんわかってきていて、それで今もう多くの自己免疫疾患の免疫抑制剤として確固たる地位を得たと。そういう形でこのお薬が使われ出したというところです。

実際何をやっているかという、抗体産生を抑制する効果があります、ということです。ステロイド10ミリぐらいが減量できるんじゃないかといわれています。ただ、

効果発現というのが一般的には早いんですが、6ヶ月ぐらいになってから初めて効果が現れる方もいるということが知られていますので、最初1ヶ月2ヶ月飲んで効果がなくても諦めずに半年ぐらいいは続けた方がいいだろうというふうに言われています。

副作用にはいろんな副作用があります。ただこれはかつての免疫抑制剤に比べると遙かに少ないですし、重症筋無力症の容量というのは臓器移植で使う容量の100分の1ぐらいなんです。ですから、MGの容量ではほとんど副作用はでないだろうと言われています。

## シクロスポリン

- ・ 真菌から分離され、ヘルパーT細胞を抑制しサブレッサーT細胞を活性化する
- ・ 2006年に胸腺摘除後のステロイドの効果不十分の際に承認された
- ・ 効果発現は、1週後から現れ始め、おおむね1~3ヶ月後からみられる
- ・ 副作用は、腎毒性・高血圧・感染症・頭痛・消化器症状などが知られている

シクロスポリンというお薬もほぼ同じです。これもやはり胸摘用のステロイド効果不十分の際に有効であるというふうに使われています。これも副作用としてはいろんな副作用があります。

## アザチオプリン

- ・ B細胞によるAchR抗体産生を抑制
- ・ 欧米ではステロイドが使用できない症例でも多く用いられてきた
- ・ 70~80%の症例で有効性あり
- ・ ステロイドと同等の効果との報告あり
- ・ 作用発現は、数ヶ月から1、2年と長期使用が必要
- ・ 副作用として、顆粒球減少・肝障害・脱毛・消化器症状などが報告されている

アザチオプリンも同じです。これも、タクロリムスあまり効果ない例で結構つかわれる薬ですけども、やはり副作用が結構あって、使う場合には注意が必要です。特に顆粒球減少があって、これも非常にいい薬なんですけども、ほっておくと、白血球が、普通3000から8000ぐらいあるんですけども、はっと気がつ

くと1000切ったりとかということがあるのでちょっと注意が必要なお薬です。

## 生物学的製剤

- ・ リツキシマブ
- ・ エクリズマブ
- ・ 補体C5に対するモノクローナル抗体
- ・ AchR抗体陽性全身型MGでの治療が行われている
- ・ ベリムマブ
- ・ B細胞産生を阻害するモノクローナル抗体

それよりも最近注目されているのは生物学的製剤です。この中にはまだ実際にはつかえない薬も多いんですけども、1つリツキシマブというお薬が使えるようになってきました。今治験中の薬で、エクリズマブというお薬とベリムマブというお薬が現在治験中で試されています。このへんの薬は免疫の一部をやっつけ

ちゃう。全体を抑えるんじゃなくて、本当に悪さをしているという免疫の一部だけをやっつけちゃうというようなお薬です。

## リツキシマブ

- ・リンパ腫の治療に用いられていた注射剤
- ・通常のMGだけでなく、MuSK抗体陽性例での効果も報告されている
- ・効果は1~2ヶ月後
- ・血中の自己抗体を減少させる
- ・副作用は特にないが、感染症への注意が必要

使えるようになってきているのがリツキシマブというお薬だけ簡単にご説明します。

元々リンパ腫、リンパ球の悪性腫瘍で使われていた薬です。リンパ球の増殖を抑えてやろうというお薬です。これは通常のMGだけじゃなくて、MuSK抗体陽性MGでも効果があるというふうにいわれていて、リンパ球は抗体を産生する

血球ですので、血中の自己抗体を減少させるといわれています。本当に一部の機構しか抑えないもんですから、ほとんど副作用は考えなくてもいいといわれています。

これは今注目されて、いろんな領域、特にリウマチでつかわれているお薬です。ただ、これも高いんですね。数日前にテレビで出てました、肺ガンの治療薬ですごく効果がある薬が開発されました。あまり詳しく知りませんが、ガンは基本的に遺伝子の異常で起こると言われています。遺伝子に傷がついて、その傷が修復できなくて異常な細胞になって増えてきたものがガンだと言われていて、遺伝子の傷のところに効果を示すお薬だと言われています。その薬が、1シリーズの治療、3ヶ月ぐらいですが、3000万の治療薬で、それが使われ出すと医療保険が破綻するんじゃないかと言われていて、注目されていますが、これもそれにまけずおとらず高額です。最近この手の薬が高くてしょうがないですが、ただ皆さん安心してください。日本は特定疾患で基本的には保障されています。ただ、特定疾患に関してはきっと皆さんいろいろ思うところがあって、僕もいろいろ思うところがあるんですけど、軽症、重症で今わけて、軽症の場合をどうするか重症の場合どうするかというのがありますね。そのところでどういうふうにこういう治療が国から補助可能な状況になるのかどうか、とっても難しい問題で、これに関しては私共も含めて患者さんの団体と一緒に、国に対しても働きかけていかなきゃいけない問題ではないかと思えます。

## 免疫グロブリン大量療法

- ・0.4g/Kg/日の免疫グロブリン(本邦ではヴェノグロブリンIHが適応)、5日間連続投与
- ・MGの急性増悪期には非常に有効な短期的対症療法
- ・高齢者や呼吸・循環に重篤な合併症を有するMGに対して推奨されている
- ・感染症を有する患者、妊娠症例、胸腺摘除術後、術後合併症などの際にも使用

あともう一つはグロブリン大量療法が最近つかえるようになりました。これは、どういう機序で使うかということですが、免疫とさきほどいいました。何かばい菌が入ってくると、人間というのは抗体を作ればい菌を攻撃しますといいました。その抗体というのが実はグロブリンなんです。このグロブリンを、生物製剤からとってくるわけですが、グロブ

リンを大量に点滴してやると、身体の中が、あ、こんなに身体の中にグロブリンが沢山あるんだったら自分で抗体を作らなくてもいいねということで、抗体を作るのを止めちゃうんですね。それで効果がある、というようなお薬です。0.4g/Kg/日を5日間使うという治療です。

どのグロブリンでも本質的には効果あるんですけども、日本ではこのヴェノグロブリン IH というのが適応になっています。他のグロブリンは他の病気で適応になっていて、そのへんはみんなシェアしているという感じなんですけども。

急性増悪期には非常に有効なんですけど短期的です、効果は。グロブリンの点滴を止めてしまうとだいたい効果は2週間ぐらいあると言われていますが、2週間たつてくると入れたグロブリンがなくなってくるわけですから、あ、なくなってきたからまた作り出しましょうかというふうになるんですね。だから、簡単にいうと、時間かせぎの治療ということになります。副作用は少ないので安全に使えるので合併症がある方には非常にいいだろうと。あと高齢者の方も非常にいいだろうということで使われます。ただ注意すべきは短期的だということです。これで治すことができない。これだいたい5日間で100万くらいです。

これも大丈夫ですみなさん。高額療養費制度というものもありますので、何とかなると思うんですけども、ただそれでもやっぱり患者さんの負担はちょっと大きいのかなと思います。

## 胸腺摘除術

- ・ 胸腺腫を伴う場合、全身型の場合適応となる
- ・ 異所性胸腺が多いため、拡大胸腺摘除術を選択するが、近年胸腔鏡を用いた治療も行われるようになってきている
- ・ 術後クリーゼとなる場合があり、リスクがある場合には術前に血液浄化療法やグロブリン大量療法、ステロイド治療を行うことがある

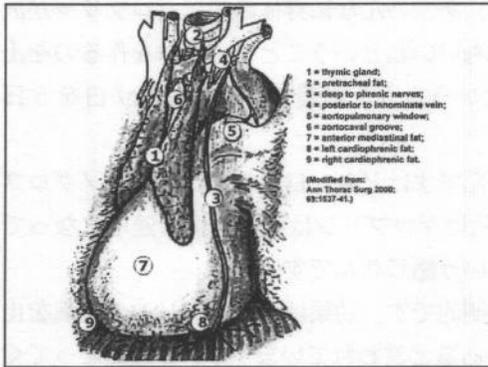
## 胸腺摘除

- ・ 一般に胸腺は心臓の前面に存在
- ・ 心臓の周囲や場合によっては腹腔内にも異所性胸腺が存在しうる
- ・ 拡大胸腺摘除によっても85~95%の摘除率と言われている



あともう1つは胸腺摘除という治療です。異所性胸腺というものが多いため、胸腔鏡を用いた治療もあるんですけど、やはり拡大胸腺摘除というのがいいんだろうと思われれます。

ただ、術後クリーゼが起こることが多いです。僕の知っている限りでも3人に1人ぐらいはクリーゼになる可能性があるかなと思いますので、リスクがある場合には、本当はステロイドを使うのが一番いいんですけども、ステロイドを使うと縫合不全、縫ったところがくっつきにくかったりその傷に感染が起りやすいというので外科がすごく嫌がるんです。嫌がるので、最近では術後すぐグロブリン治療をやる人が多いかなと思います。



繰り返しになりますが心臓の周りとか腹腔内とかも異所性胸腺があるということです。

僕は外科の人間じゃないので、とやかく言いたくはないのですが、胸腔鏡でやるのはちょっと難しいんじゃないかと思うんです。1番が胸腺なんです。胸腺も腫瘍になっていればごろっとしているから分かり易いのですが、本当の胸腺はこ

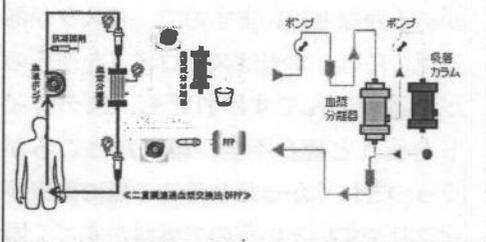
んなにペローンと長くて気管の近くまでこういうふうにネックレスみたいになっています。非常に範囲が広いので、全部見渡せるかどうかは1つ。もう1つはここに横隔神経といって、横隔膜を動かす神経が走っています。万が一これを傷つけると呼吸が苦しくなってしまうので、やはり患者さんには負担かとは思いますが、ちゃんと直視下でやった方が安全に治療できるかと思っています。

## 血液浄化療法

- ・ 透析と同様、血液をとりだしてフィルターにかけ、生体毒を取り除く方法
- ・ 二重濾過療法と免疫吸着療法がある
- ・ クリーゼの際にとくに有用と書かれている
- ・ 免疫グロブリンを取り除くため、易感染性などの問題がある
- ・ 体外循環を行うため、血圧低下、悪心・嘔吐、ショック、血栓・塞栓などの問題点もある
- ・ 効果は一時的で、再発のリスクあり
- ・ 薬物抵抗性の症例で有効する場合がある

血漿交換の話をもっとだけします。血漿交換というのは透析と同じように、血液をとりだします。血液には血球成分、赤血球、白血球、血小板があります。その他に血漿、水の成分があります。ですからまずこれを分離して、血漿成分だけとりだしてそこから生体毒を取り除くような治療です。基本的には二重濾過療法と免疫吸着療法があります。

## 血漿交換と免疫吸着



この治療法の問題は、この中でやられた方いますか。これ、医者にもよるのかもしれませんが、僕は結構びびりやすい人間なので、とつてもやりたくないんです。なんでかという、入れるためのカニューレが非常に太いんです。いつも挿すときに、ごめんなさい、気の毒だなーと思いながらカニューレ挿すんですけども、ちょっと気持ちが悪いなということ

が1つあります。あとは、どうしてもやっている最中に血圧が下がってきたり、カニューレのところに血栓とかが溜まりやすくなって、それがとんで肺塞栓をおこしたりというようなリスクもあるので、やらないで済むんだっただけで済めばやりたくない

という治療であることは確かです。

ただ、どうしても薬が効かないような例では非常に有効な場合があるので、やはりやめられない治療ということになります。

普通血漿交換というと、さっきいったように、血を採りだしてきて、血漿分離機で血球成分と水の成分に分けます。その水の成分を廃棄しちゃうんですね。血球成分を戻して血漿、アルブミンですが、と一緒に身体の中に戻す。要するに悪いものを全部捨ててしまうというのが二重濾過膜血漿交換というものです。

あとは、そこのところに、捨ててしまうものの中にアルブミンとかグロブリンというのが入ってて、アルブミンも基本的には人の献血からとってくるもので、実はAIDSの問題があってから、やはり未知の病原体というのが必ずあるはずだというのが今の医学の考え方です。ですからアルブミンとかグロブリンの中にも未知の病原体を否定できないだろうという発想があるので、できればこういうことをしたくない。ということがあるので、そのあとに開発されたのが免疫吸着というやつで、血漿分離機をとおしたものを血漿吸着器を通します。そこでigGならigG、アセチルコリン受容体ならアセチルコリン受容体だけをくっつけるカラーをつけて、それを取り除いてもとに戻すというのが免疫吸着の考え方です。

ただ、MuSK抗体陽性例とかではこれが効かない場合があるので、もし時間があるのだったら、自己抗体を調べたうえで、アセチルコリン受容体抗体陽性ではこちら、陰性ではこちらという形で使い分けをしていく必要があるだろうと思います。

## 成人眼筋型MGの治療

- ・ MGの15%をしめる
- ・ 50~70%が全身型に進展
- ・ 胸腺摘除の有効性には一定の見解が得られていない
- ・ 抗コリンエステラーゼ剤あるいは中等量ステロイド
- ・ 初期増悪がなく、ステロイドパルス療法が有効との報告もある

## 成人全身型MGの治療

- ・ 胸腺異常やAchR抗体のある例では、胸腺摘除術
- ・ 症状不安定なときは術前治療を行う場合がある
- ・ 術前のステロイド投与を助める報告があるが、術後管理が難しい
- ・ 術後は、ステロイド治療を行う場合が多い
- ・ ステロイド減量困難な場合、免疫抑制剤を用いる

あとは、いろんな治療法ですが、眼筋型の場合はとにかく一応全身型に伸展する可能性がありますので、しっかり治療する。ただ眼筋型の場合は胸腺摘除の有効性は一定の見解が得られてないので、特に高齢の方では、胸腺腫がある場合は当然オベはしますけども、肥大だけの場合は対症療法だけですすというのが現在の考え方です。あとは、ステロイドを中心にやっていくということだと思います。

全身型の場合は、胸腺異常と抗体があった場合は胸腺摘除をやりましょうというのがスタンダードの考え方です。

術前からステロイドを進めるという報告があって、内科の立場からいうとやり

たいんですけど、外科が嫌がるので、ちょっとどうかと。そのへんは相談でやっていきます。ただ術後はステロイド治療を行うことが多いです。

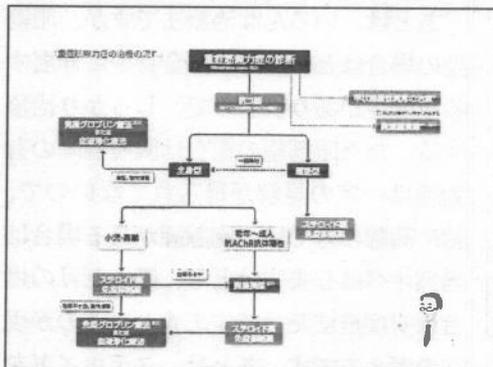
ステロイド減量が困難な場合に免疫抑制剤をやると。さっきのチャートと同じです。

### 小児重症MGの治療

- ・ 胸腺摘除は、発育阻害や免疫機能異常の懸念があり一般には行わない
- ・ 抗コリンエステラーゼ剤から始め、次にステロイドを中心とした免疫抑制剤を使用
- ・ さらに重篤な場合、免疫グロブリンや血液浄化療法を行う
- ・ 12歳以降では、胸腺摘除を勧める報告もある

### 高齢者MGの治療

- ・ 65歳以上の発症が約10%存在
- ・ 従来高齢者では、薬物療法が中心
- ・ 最近、胸腺摘除術を検討すべきとの報告が多い
- ・ ステロイドの副作用の副作用が生じやすく、十分な管理が必要である



小児の場合は、成人と違うのはとにかく胸腺摘除をしないというのが小児の治療の基本的なスタンスです。なるべく抗コリンエステラーゼ剤ではじめて、それでなんとかしのいで、成人になるまで待って、成人になってからちゃんとした治療をやりましょうというのが基本的な考え方です。

高齢者のMGは、最近高齢者のMGの治療ガイドラインが作成されたのはご存じかと思います。最近だんだん、さきほど1番最初に申し上げましたが、65才以上のMGの方が増えてきています。ですから、それに対しての治療がまとめられたというのが現状です。

基本は薬物療法が中心で、ガイドライン上では、胸腺摘除はあまり検討しないことになってますが、最初の報告では少し摘除も考慮した方がいいんじゃないかというような報告もみられています。ご高齢であるが故にステロイドの副作用が起こりやすいので、使い方は充分注意しましょうというのが今の考え方です。

これもまとめです。

## クリーゼの予防と治療

- ・呼吸困難となり、挿管・人工呼吸器管理が必要となること
- ・症状の急速な悪化：感冒・疲労などが誘因となり得る
- ・ステロイドの増量、抗コリンエステラーゼ剤の過量、感染症の合併
- ・胸腺摘除術後

## クリーゼの予防と治療

- ・予期できることは十分に予防する
- ・原則、集中治療室で管理し、摂食・飲水は中止
- ・PCO<sub>2</sub>の上昇があれば、呼吸器の装着
- ・呼吸器装着の際は、免疫吸着やグロブリン大量療法で早期の改善を図る
- ・ステロイド大量療法も有効

クリーゼの話を最後にしたいと思います。クリーゼは人工呼吸管理が必要なものに対していいです。MGの方はどんな場合でも起こり得ます。脅すわけではないですが、病状が落ち着いていてもちょっとしたことでクリーゼが起こる可能性というのは常に念頭においていただいた方がいいと思います。

なぜ起こるかという、風邪とか疲労とかほんの些細なことで起こります。僕の患者さんでも一人いました。全身型のアセチルコリン受容体抗体陽性のMGの方で、胸腺摘除していて非常に症状が落ち着いてました。ステロイドも大分減量してコリンエステラーゼ剤も使ってなくて、免疫抑制剤も使ってなくて、ステロイドも確か5mgぐらいにしてたんですね。でもお仕事もされていて、もう大

丈夫ですねという話をしていた矢先にある日風邪をひかれたんですね。そしたらその風邪がどうも重かったのか、痰がからんで夜中咳をしていましたと。ちょっと身体がづらいです、とやってきた時には僕は真っ青になって、顔はまっしろになっているし、酸素は下がっているし、これは大変だからすぐ入院して治療しましょうと言って入院したんですけども、やはり入院したその日の夕方にも状態が悪くなってクリーゼになってしまって、人工呼吸器管理になったという場合があるので、そういう意味で、ちょっと変だったら、へんに我慢しない方がいいかと思います。

それ以外のきっかけとしてはステロイドを増やした場合とか、コリンエステラーゼ剤を多く飲んじゃった場合でも起こりうると。胸腺摘除後におこるのはさきほどいった通りです。

治療としては、予防することが重要ですけども、基本的には集中治療室で、摂食飲水はもちろん中止です。PCO<sub>2</sub>が上昇してればもう呼吸器の装着はためらわないというのがこの病気の治療の基本的なスタンスです。

装着をしたら、即座に血漿交換かあるいはグロブリン大量療法、最近ではリスクの問題があるので、まず第一選択としてグロブリン大量療法をして、その治療法が不十分であれば免疫吸着を行うという流れだとは思いますが、早期に症状の改善をさせると。我々の目標は3日です。3日で人工呼吸器から離脱するというのが目標で治

療をします。

## 増悪作用のある薬

- ・ 抗生剤：ストレプトマイシン、エリスロマイシン、シプロキサシン、アンピシリン
- ・ 抗てんかん薬：フェニトイン、ガバペンチンなど
- ・ 循環器薬：キニジン、β遮断剤、Ca遮断剤など
- ・ 抗精神病薬：炭酸リチウム、アミトリプチリンなど
- ・ ヨード造影剤

はよく使います。ペニシリン系のお薬です。使う時は要注意です。

てんかんの薬、フェニトイン、ガバペンチン。ガバペンチンというのはちょっと注意が必要です。武田鉄也の、神経傷害性疼痛の時にはお医者さんにご相談くださいといっています。あの薬はリリカというお薬ですが、実はリリカというのは見たら分かります。一般面ガバペンチンなんです。ですから、これはMGの方はリリカは使わない方がいいと思いますので、それだけ覚えておいてください。

循環器薬もカルシウム遮断剤とか血圧でよく使う薬です。ただ、これがMGを悪化させることは稀にしかない。あまり気にしなくてもいいかなと思います。

抗精神病薬は一般的にはあまり使わないと思います。これは躁鬱病の薬ですし、これは抗うつ剤ですので、これはあまり使わないと思います。

あと注意が必要なのはヨード造影剤です。CTとか、造影CTを撮ろうという時に必ずヨード造影剤を使いますので、我々は知っていますが一般の内科の先生、一般の外科の先生はヨード造影剤でMGが合併するということは知らない可能性があるので、これはご自身よく覚えておいたらいいと思います。ここで覚えていただきたいのは、ガバペンチンとヨード造影剤です。それが今後病院にかかれた時に要注意ということで覚えていただければと思います。

## MG治療の今後

- ・ MG治療ガイドライン2014により、MG治療がかなり整理されてきました
- ・ 使用できる薬剤も増加しており、治療効果についても種々の知見が蓄積されています
- ・ AchR抗体陰性例についての治療法の整理が重要となっています
- ・ 当院でもそのお手伝いをしていきたいと思えます

注意としては、MGを悪化させる可能性があるというのが知られています。これも皆さんご存じかもしれませんが、抗生剤の中ではあまり使わないと思いますが、ストレプトマイシンは今あまり使わないと思いますが、エリスロマイシンは時々使うと思います。シプロキサシンも一時期抗生剤として寛容された薬ですけど最近は使わないです。アンピシリン

最後のスライドです。治療に関してはガイドラインができましたので、かなり整理はされてきたんだろうと思います。現在治験中の薬の話も神経学会ではお話がありました。かなり有効だという話ですが、ただ、病気自体がかなり複雑さを増してしまっていて、アセチルコリン受容体抗体陰性例がどんなものがあるってそれぞれどんな治療が必要だということが1

つ。さきほどちらっといいましたが、アセチルコリン受容体抗体の陽性の方で LrP4 抗体が陽性の方とかいまして、単純にアセチルコリン受容体抗体だけが悪さしているわけではどうもなさそうだというのが分かってきているので、そのへんの治療法の整理というのが今後の我々の課題なんだろうかと思います。また、それについてもお手伝いしていきたいと思いますので、何か疑問点がありましたら当方にご相談いただければと思います。

事務局たより

○ご寄付を頂きました

8月4日、猪口信行様より10万円の御寄付を頂きました。

猪口信行様よりお手紙を頂きましたので、ご紹介いたします。

父猪口英武が大変お世話になりました。

父は、42歳の時に重症筋無力症を発症し、半世紀に及ぶ苛烈なまでの闘病生活を送って参りました。定年退職後は、友の会のみなさまに支えられ、マイテラーゼも体に合

ってきて、詩吟や畑仕事を楽しみにする生活を送ることができるようになりました。しかし一昨年より、筋無力症とは別の病気で体調を崩し、昨年10月行年95歳で、子

や孫に見守られこの世を去りました。友の会のみなさまには大変お世話になり、重ねて御礼と感謝を申しあげる次第です。ありがとうございます。

みなさまのご多幸をお祈り申し上げます。

暖かなご支援に深く感謝申し上げます。

○8月4日公益財団法人 コープさっぽろ社会福祉基金より福祉活動助成金を頂きました。贈呈式に古瀬支部長と中村が出席しました。

○8月11日MGサロンに北海道大学大学院保健科学専攻看護学コースの公衆衛生看護学科目群収支1年の山本恵梨子さんが参加されました。

山本さんからの礼状をご紹介します。(抜粋)

サロンに参加させていただくのは今回が初めてでしたが、とても和やかな雰囲気楽しくお話しされている姿を見て、私もとても楽しい時間を過ごす事ができました。

発症から5年という比較的最近発症された方や、発症から50年近く経っていると

言う方が一緒に話している中で、病気と共に生活してきた経験に基づいて、薬や評判の良い医師など医療に関する情報提供がなされていると言うところが印象的でした。また、患者さんにお会いして、元気に過ごされている様子を見たり、生活の仕方などを聞くこと

によって、患者同士がお互いに良い影響を与え合うことが患者会の重要な役割であることがわかりました。そして、サロンの中で、神経難病に対する理解を得ることは、職場や学校だけでなく家族にとっても難しいことを学び、筋無力症に対する誤った理解によって社会の中で差別が起こり得ることを感じました。今回のフィールドワークで得た学びを元に、神経難病の方がより充実した在宅生活を送ることが出来るように研究に活かしていきたいと考えております。

★ 10/13のMGサロンはお休みです

(難病センターバザー準備で会議室が使用できないため)

