

免疫グロブリン療法を受けられる 重症筋無力症の患者さんへ



監修：独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 名誉院長
京都からすま病院 脳神経内科 顧問

小西哲郎 先生

重症筋無力症とは？

(Myasthenia Gravis : MG)

重症筋無力症は、手足を動かすと筋肉がすぐに疲れて、力が入らなくなる病気です。全身の筋力が弱くなったり、疲れやすくなったりします。また、まぶたが下がってくる(眼瞼下垂)、ものが二重に見える(複視)などの眼の症状を起しやすい特徴があります。

神経から筋肉への指令が伝わらなくなります。

アセチルコリンは、神経と筋肉が接する場所(神経筋接合部)において、神経の末端から筋肉に向けて放出され、脳からの指令を伝える役割をしています。

重症筋無力症では、その指令を受け取るアセチルコリン受容体の働きを妨げる抗体(抗アセチルコリン受容体抗体)が体内で作られて、脳からの指令が筋肉に伝わりにくくなるのが原因とされています。この抗体がみられない患者さんの一部の方に、アセチルコリン受容体の集合に重要な働きをする筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK:マスク)に対する抗体をもつ人がいます。



抗アセチルコリン受容体抗体(抗AChR抗体)

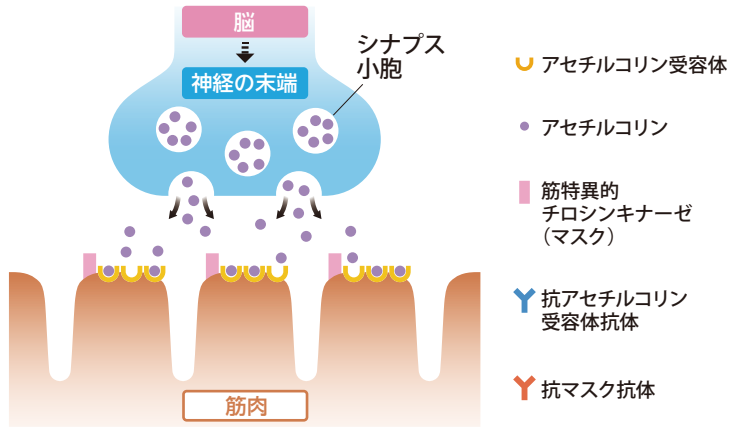
アセチルコリン受容体のある膜を壊したり、受容体の数を減らしたり、アセチルコリンが受容体に結合するのを阻止します。

抗マスク抗体(抗Musk抗体)

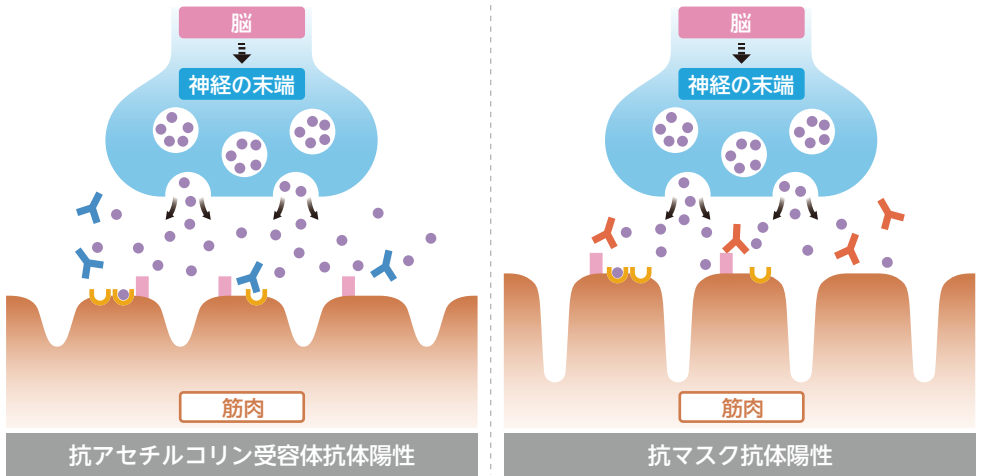
マスクの働きを抑えて、アセチルコリン受容体の数を減らすと考えられています。特に女性に多い傾向があり、嚥下困難や呼吸筋麻痺症状が出やすい特徴があります(嚥下困難についてはp.5をご覧ください)。

神経筋接合部 正常時と重症筋無力症 発症時

正常時

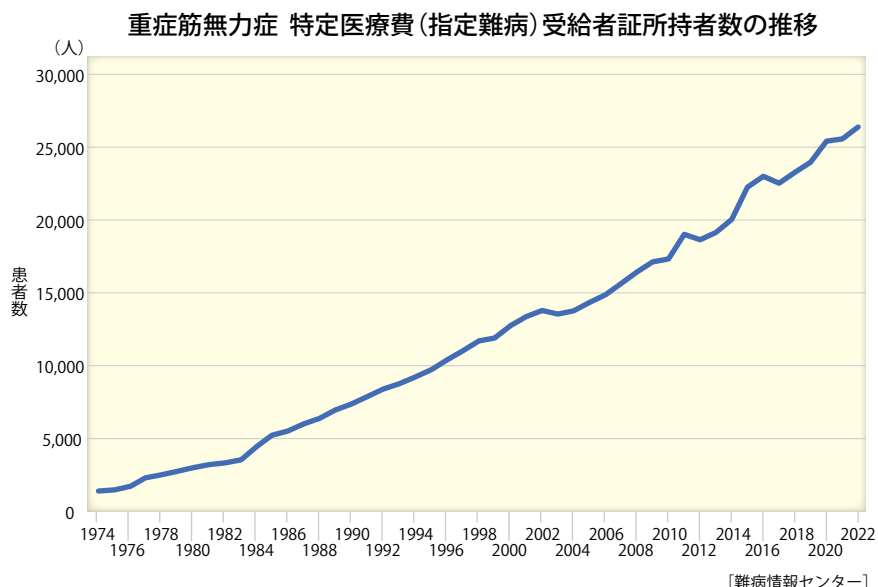


重症筋無力症 発症時



20～50歳代の女性に多く、近年では男女ともに50歳以上で発症する患者さんが増加しています。全国の重症筋無力症患者の人数は毎年増加傾向にあり、発症年齢が高齢化し、女性の割合が減少傾向にあります。

国内の重症筋無力症患者の実際の人数は、指定難病の申請をされない方がおられますので、2022年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の26,387人より若干多い人数と考えられます。



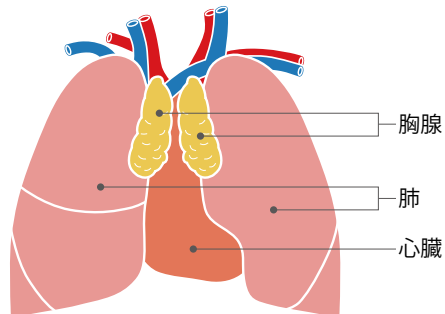
自己免疫異常が原因であるため、 感染や遺伝することはありません。

神経と筋肉が接する場所の筋肉側にあるアセチルコリンの受容体が、自分の免疫異常(自己抗体)によって、減少するために筋無力症状がみられます。なぜ、自己抗体が作られるかはわかっていません。他人に感染したり、遺伝する病気ではありません。

抗マスク抗体陽性以外の若年～成人発症の多くの患者さんの胸腺に異常(過形成胸腺)が見られます。重症筋無力症患者さん全体の2-3割に胸腺腫が見られます。

胸腺は、心臓の前方にある免疫に関係する器官です。成人以降は小さくしぼんでいきます。しかし、若年～成人発症の抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の多くの全身型重症筋無力症の患者さんの胸腺は、過形成してリンパ球が多く含まれています。抗マスク抗体が陽性の場合、胸腺異常はほとんどないことが知られています。胸腺腫を合併したり過形成胸腺がある場合には、胸腺(腫)摘除が考慮されます。

画像診断検査で、胸腺腫があれば胸腺腫摘除術を施行します。胸腺腫がない全身型の場合、年齢や症状、自己抗体の種類などを考慮して胸腺摘除術を行います(p.8、12をご覧ください)。



どんな症状?

重症筋無力症は、まぶたが下がる、二重に見えるなど眼の症状にあらわれることが多く、眼の症状だけの「眼筋型」と、眼だけでなく手足や飲み込む力などの筋力が低下する「全身型」があります。症状があらわれる身体の部位やその程度には個人差があります。また、疲れやすく（易疲労性）、1日の中でも症状が変動（日内変動）したり、日によって疲れやすさが違う（日差変動）のが特徴です。

全身の症状

●球症状

口や咽喉の動きが悪くなることにより、飲み込みにくく、時にむせたり（嚥下困難）、しゃべりにくくなります（構音障害）。これを球症状といいます。



●呼吸症状

呼吸にかかわる筋力が低下するため、日常生活の中で息苦しさができることがあります。



●手足の症状

手足が弱くなったり、繰り返し運動を続けると早く疲れます。



眼の症状

まぶたが下がる(眼瞼下垂)、ものが二重に見える(複視)などが主な症状で、眼の症状だけの場合を眼筋型といいます。



まぶたが下がる

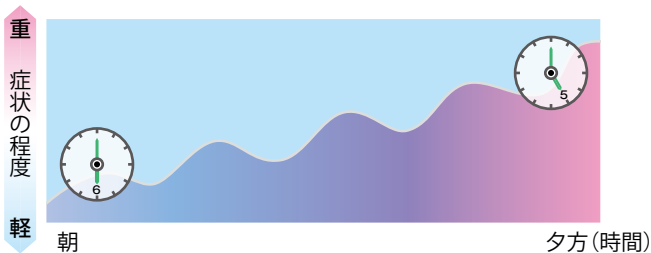


ものが二重に見える

日内変動 / 日差変動

1日の中でも、午前中より午後、夕方の方が症状が出やすく(日内変動)、また、日によって疲れやすさが違います(日差変動)。

● 日内変動



朝は症状が軽度

日内変動



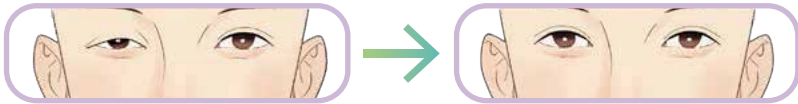
夕方は症状が増悪

どんな検査?

自覚症状とともに、詳細な検査によって診断が確定されます。

アイステスト

氷水を2分間まぶたにあて、2mm以上開眼されるかどうかをみます。



右目アイステスト前

右目アイステスト後

エドロフォニウム (テンシロン) テスト

神経と筋肉の間の刺激の伝達を改善させる薬剤 (塩化エドロフォニウム) を静脈注射して、眼や全身の症状が改善されるかどうかをみます。

血液検査

● 抗アセチルコリン受容体抗体 (抗AChR 抗体)

全身型重症筋無力症の患者さんの80~90%で検出され、眼筋型の患者さんでは陽性率は低くなります。

● 抗マスク抗体 (抗Musk 抗体)

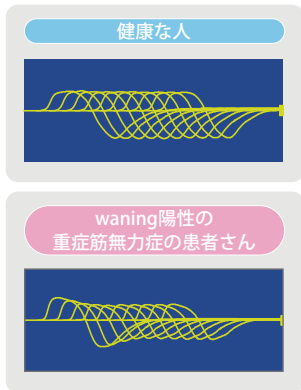
抗アセチルコリン受容体抗体陰性の全身型の場合、約30%の患者さんにマスクに対する抗体がみられます。

甲状腺機能検査(血液検査)

重症筋無力症の患者さんは、甲状腺機能亢進症などの甲状腺の病気を合併することがあります。甲状腺の病気は血液検査でも確認できます。甲状腺の病気が見つければ、同時に甲状腺の機能異常の治療を行います。

筋電図検査

手、肩や顔などの筋肉の表面に電極を置いて、神経に繰り返し電気刺激を与え、得られる波形を観察します。重症筋無力症の患者さんでは、刺激を繰り返すと次第に波形が小さくなります(waning陽性)。



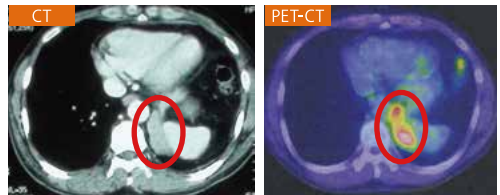
大阪赤十字病院 山川 健太郎先生 提供



胸腺や胸腺腫の検査

胸部X線検査、CT(コンピュータ断層撮影)検査、MRI(磁気共鳴画像)検査、PET-CT〔PET(陽電子断層撮影)とCTが一体となった検査〕などの画像検査によって、胸腺の状態を観察します。

〈胸腺腫画像〉



■造影CTで見られた塊(○印内)がPET-CTで明確に確認できた再発胸腺腫

どんな治療？

発症年齢、眼筋型、全身型、重症度、自己抗体検査結果、胸腺画像異常の有無などにより治療法が選択されます。

治療の流れで、青いラインの上流の治療で満足できれば、次には進まないことがあります。この<重症筋無力症の治療の流れ>は一般的なものを示しており、患者さんの状態を考慮して主治医の判断で最適な治療法が選ばれます。

注1) 胸腺腫、胸腺摘除について

- ① 胸腺(腫)摘除には、胸骨を切り開かない、内視鏡を用いた手術も行われています。
- ② 胸腺腫が摘出できない場合や残存する場合、放射線治療 (Co照射) や化学療法を行うことがあります。

注2) 免疫グロブリン療法について

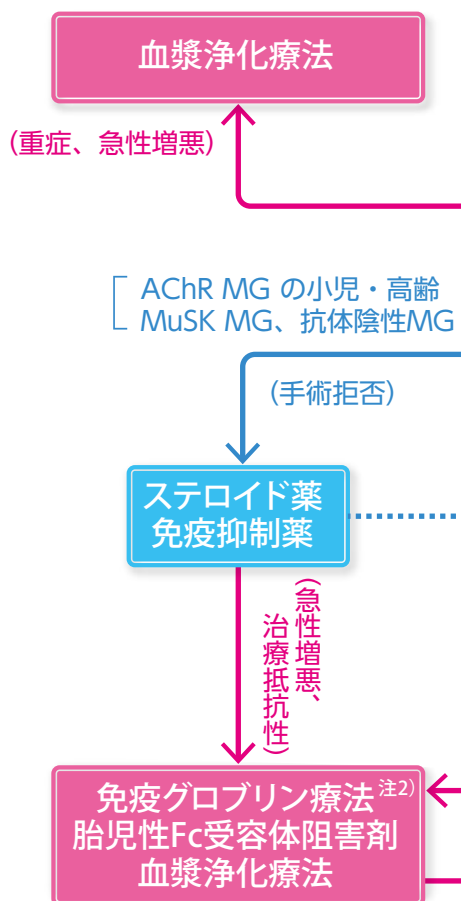
- ① 免疫グロブリン投与後4週間は本剤の再投与を行うことはできません (4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていません)。
- ② 臨床試験において小児に対する有効性・安全性は検討されていません。

AChR MG : 抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の重症筋無力症

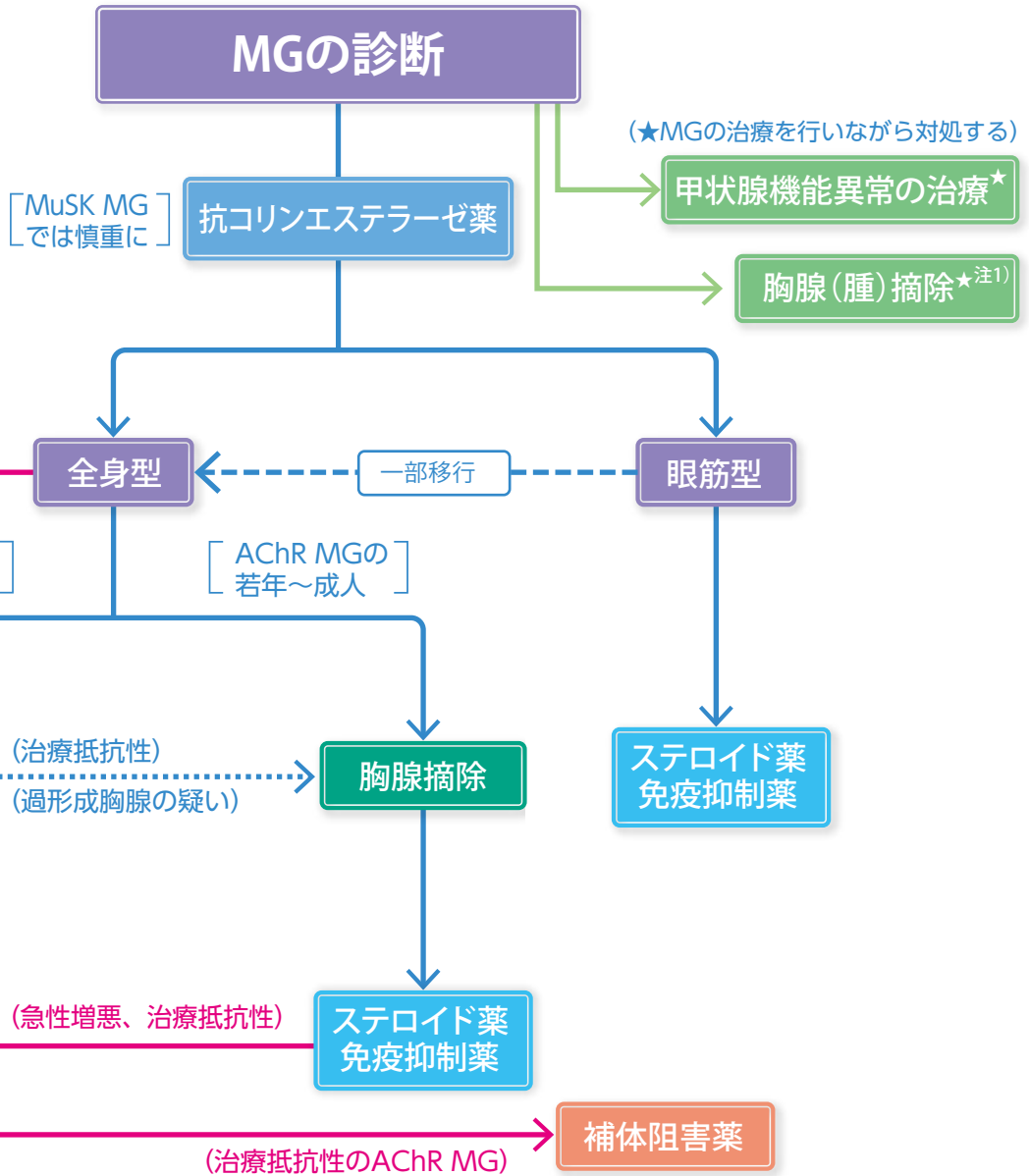
MuSK MG : 抗マスク抗体が陽性の重症筋無力症

抗体陰性MG : 抗アセチルコリン受容体抗体と抗マスク抗体の両方が陰性の重症筋無力症

<重症筋無力症の治療の



流れ



治療

抗コリンエステラーゼ薬(内服薬)

神経の末端から放出されるアセチルコリンを分解するコリンエステラーゼ(酵素)の働きを抑えることで、神経筋接合部のアセチルコリンが増加します。アセチルコリンが増えれば神経から筋肉への刺激の伝達が改善され、眼や全身の症状が良くなる治療薬です。経口薬で効果が早くみられますが、その作用は一時的です。抗マスク抗体が陽性の場合、過敏症状が出やすいため投薬はひかえるか、少量で慎重に行います。



胸腺(腫)摘除術

画像診断検査で、胸腺腫があれば周辺の胸腺組織を含めた胸腺腫摘除術を施行します。胸腺腫がない全身型の場合、年齢や症状、自己抗体の種類や抗体価の値、画像診断による過形成胸腺の有無などを考慮して、広く胸腺組織を摘除する拡大胸腺摘除術を行います。近年、胸骨を切り開かない内視鏡を用いた手術も行われています。

ステロイド

[ステロイド内服薬]

ステロイドは、副腎から分泌されている副腎皮質ホルモンを人工的に合成した薬です。自己抗体の産生を抑えることで、神経から筋肉への指令伝達が改善され、筋力が回復することを期待します。

[ステロイドパルス療法]

ステロイド薬を短期間に多量投与する治療法で、原則として入院し、点滴で行われます。筋無力症状の改善とステロイド内服薬を減らせることも期待されます。

ステロイド薬以外の免疫抑制薬

ステロイド薬と同様に、免疫異常を改善することにより筋無力症状を回復することができます。この薬はステロイド薬と一緒に、あるいはステロイド薬が使えない場合、また胸腺(腫)摘除術の効果が不十分な場合に使用します。

免疫グロブリン療法

ステロイド薬又はステロイド薬以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合に、献血ヴェノグロブリン®Hを通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg (5%製剤: 8mL、10%製剤: 4mL)/kg体重を5日間点滴静注します。

血漿浄化療法

血漿分離器で、自己抗体を血液中から取り除く治療法です。通常は2週間くらいかけて5-7回程度行います。免疫吸着法、二重膜ろ過法、単純血漿交換法があります。抗マスク抗体が陽性の場合は、二重膜ろ過法か単純血漿交換法が選ばれます。

胎児性Fc受容体 (FcRn) 阻害薬

自己抗体を含むIgG抗体はFcRnによってリサイクル(再利用)されています。FcRn阻害薬は、それを防ぐことで抗アセチルコリン受容体抗体や抗マスク抗体血中濃度を下げる薬です。ステロイド薬又はステロイド薬以外の免疫抑制薬が十分に奏功しない全身型重症筋無力症に使われます。血漿浄化療法に類似した一時的な血中抗体価の減少が見られますが、通常の点滴あるいは皮下注射で行います。

補体阻害薬

抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の全身型重症筋無力症で、ステロイド薬又はステロイド薬以外の免疫抑制薬が十分に奏効しない場合は皮下注射で、免疫グロブリン療法や血漿浄化療法では症状の管理が困難な場合は点滴で補体の働きを抑えて眼や全身の症状改善を図ります。抗マスク抗体陽性の全身型重症筋無力症の場合は、補体が関与しないため使いません。治療開始後に、発熱、頭痛などの髄膜炎菌感染症が疑われる症状が見られた場合、直ちに主治医と連絡をとり適切な処置を受けましょう。

免疫グロブリン療法について

免疫グロブリン療法が、 なぜ重症筋無力症に効くのか？

重症筋無力症という病気は免疫の仕組みが異常になっていますが、免疫グロブリン製剤はこの異常な免疫の仕組みを以下のような働きによって正常な状態に導いてくれると考えられています。

免疫グロブリン製剤の働き

- ① 補体が自己抗体に結合するのを抑え、アセチルコリン受容体のある膜が破壊されるのを阻止します
- ② 自己抗体の働きを抑えたり、自己抗体を作らせないようにします
- ③ 異常な免疫を引き起こしている物質(サイトカイン)の働きを抑えます

など

【用語解説】

免疫： 私たちの体に備わる、外部から侵入してきた細菌やウイルス等の異物や体の中にできた悪いもの(がん細胞など)を排除し自身を守るシステムです。免疫には細胞性免疫と液性免疫があり、免疫グロブリン製剤に含まれる免疫グロブリン(抗体)は液性免疫の主役です。

抗体： 自分と違った異物が体の中に入り込んだとき、その異物に反応し体から追い出すため(排除するため)に免疫システムが作りだすたんぱく質です。

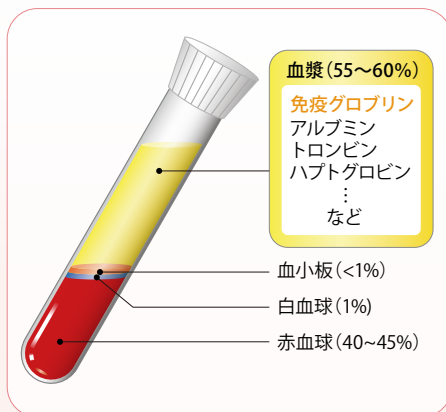
自己抗体： 抗体のうち、自身の体内に存在する抗原に対して反応性を示してしまうものです。

補体： 血液中に存在し、抗体と一緒にあって免疫反応を補助するたんぱく質です。

免疫グロブリンについてのより詳しい情報は、一般社団法人日本血液製剤協会のホームページ(http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/globulin/glo_01.html)をご参照ください。

免疫グロブリン製剤とは

免疫グロブリン製剤は、健康な人の血液から免疫グロブリン(抗体)を抽出・精製して作られています。30年以上前から重症感染症に使用され、以後、川崎病、血小板が減少する病気、生まれつき免疫グロブリンが少ない患者さんなどに用いられています。また、ギラン・バレー症候群、皮膚筋炎・多発性筋炎や慢性炎症性脱髄性多発根神経炎などの患者さんにも使われています。



免疫グロブリン製剤の副作用

免疫グロブリン製剤で次のような副作用がおこることがあります。副作用が認められた場合、免疫グロブリン製剤を中止し適切な処置を行います。

重大な副作用

ショック, アナフィラキシー

肝機能障害, 黄疸

無菌性髄膜炎

急性腎障害

血小板減少

肺水腫

血栓塞栓症

心不全

その他の副作用

肝機能検査値異常*

頭痛

悪寒

発熱

ふるえ

発疹, 汗疱

など

*臨床試験では肝機能にかかわる臨床検査値の異常が多かったため、体調に何らかの変化(倦怠感など)がみられた場合には主治医に相談してください。

※副作用のすべてを記載したものではありません。このほかにも投与中や投与後に気になる症状が出た場合は、主治医、薬剤師、看護師に相談してください。

日本血液製剤機構の
免疫グロブリン製剤(献血ヴェノグロブリン®IH)の安全対策

人の血液を原料として作られる免疫グロブリン製剤は、ウイルス感染などの危険をできる限り避けるために、採血(献血)時には、医師の問診、その後の厳密なスクリーニング検査、また製造中には加熱処理やウイルス除去膜によるろ過処理、酸性処理(低pH液状インキュベーション)などでウイルスを取り除いたり、その感染力をなくしたりします。さらに、できあがった製剤にも厳密なウイルス検査を行うなど、何段階にも安全対策を講じています。しかし、未知のウイルスなどの感染の可能性を完全には否定できません。

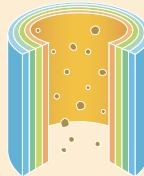


製造時に液状加熱処理やウイルス除去膜によるろ過処理、酸性処理でウイルスなどの危険性を除去します。



液状加熱処理

液体の免疫グロブリン製剤を60℃で10時間加熱処理し、ウイルスの感染力をなくす方法です。



ウイルス除去膜によるろ過処理

ウイルスと血漿たんぱくの大さのの違いを利用して、ウイルスを除去する方法です。小さな孔があいた膜を用いてろ過します。



**酸性処理
(低pH液状インキュベーション)**

免疫グロブリン製剤を酸性にして一定の期間保存し、ウイルスの感染力をなくす方法です。

最終製品



できあがった製剤にウイルス※が混入していないことを最終チェックします。

※(B型肝炎ウイルス)
(C型肝炎ウイルス)
HIVウイルス など

どう、つきあう？

病気と上手につきあっていくためには、病気の状態や特徴をよく知り、病状が悪くなれば早めに医師に相談してください。

日常生活で気をつけたいこと

● クリーゼについて

感染や外傷、ストレスなどがきっかけとなり、急激に全身の筋肉が麻痺することがあり、特に呼吸にかかわる筋力の低下によって急に息苦しくなる状態をクリーゼといいます。クリーゼにならないために、普段より息苦しさが強くなったときは、早めにかかりつけの医師を受診し、指示を受けましょう。もし、息が苦しくなってきたときには、家族の人は落ち着いて救急車を依頼しましょう。適切な治療を行い、クリーゼの原因を取り除けば回復します。



● 気をつけたい薬

薬によっては、重症筋無力症を悪化させることがあります。他の医療機関を受診するときには、重症筋無力症であることを伝えて、医師の指示を受けてください。

●● 飲み込みにくいときには、食事を工夫

堅い食べ物が噛めない、飲み込みにくい場合は、やわらかいものにし、水分の少ないものを避けて、汁物はとろみをつけるなど、むせない工夫、飲み込みやすい工夫をしましょう。



●● 目の症状があるときには、段差に注意

複視などの症状のために、階段や段差で転倒することがあるので注意をしましょう。



●● 風邪に注意

風邪はストレスなどとともに症状を悪化させる大きな原因です。風邪をこじらせてクリーゼになることがあるので注意が必要です。



■**注意点** ●ステロイド薬や免疫抑制薬を服用中でも、インフルエンザワクチンや新型コロナワクチンの予防接種を受けることができます。

サポート制度

重症筋無力症は、特定疾患治療研究事業で国が指定する「特定疾患」です。医療費の公費負担や支援団体、情報提供サイトなど、さまざまな面から患者さんやご家族をサポートする体制があります。

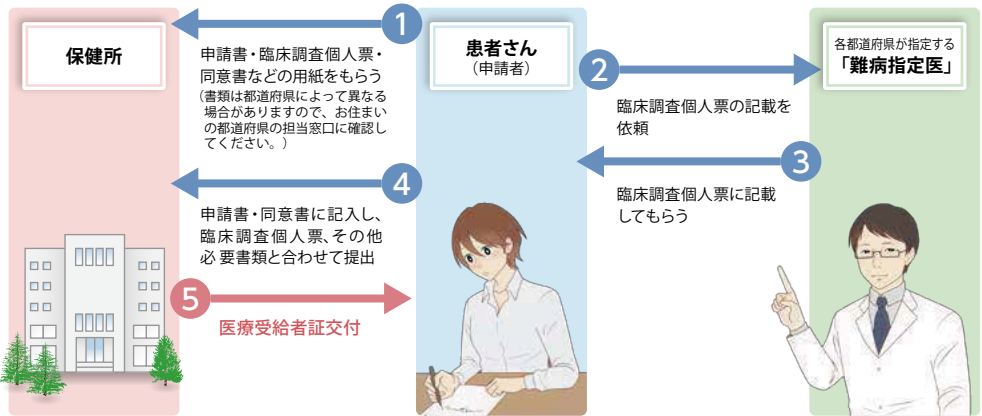
相談窓口

医療機関では医療ソーシャルワーカー（MSW）が、医療・福祉・経済・療養などの相談を、市町村では保健師が、療養に関する相談を受け付けています。また、各都道府県には「難病相談支援センター」が設置されています。

医療費の公費負担

住居地の市区町村に申請すれば医療費など（入院時食事療養の一部負担を含む）の補助を受けることができます。所得と治療状況に応じた段階的な自己負担制度となっています。

〈申請の流れ〉



「難病指定医」の情報は各都道府県のホームページで確認するか、主治医にお問い合わせください。

支援団体と情報提供

一般社団法人
全国筋無力症友の会
<http://www.mgjp.org/>

【事務局】
〒602-8144
京都市上京区丸太町通黒門東入
藁屋町536-1
元待賢小学校1階
TEL：075-822-2691
FAX：075-255-3071

NPO法人筋無力症患者会
MG Japan
<http://mgjapan.org/>

【事務局】
〒192-0916
東京都八王子市みなみ野4丁目
25-1-321
電話：042-683-0189
FAX：042-683-0189

日本難病・疾病団体協議会
<http://nanbyo.jp/>

【事務局】
〒170-0002
東京都豊島区巣鴨1-11-2
巣鴨陽光ハイツ604号
電話：03-6902-2083
FAX：03-6902-2084

難病情報センター
<http://www.nanbyou.or.jp/>

(財)難病医学研究財団が運営
(厚生労働省補助事業)しており、
難病について情報を広く提供
しています。

製造販売元
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1