

総説

重症筋無力症のアフェリシス治療

田中正美

独立行政法人国立病院機構 西新潟中央病院神経内科・臨床研究部

Plasmapheresis in Myasthenia Gravis

Masami Tanaka

Department of Neurology, Nishi-Niigata Chuo National Hospital

Summary Myasthenia gravis (MG) is characterized by easy fatigability and weakness. MG research of the past thirty years showed evidence of neuromuscular blockade by anti-acetylcholine receptor (AChR) antibodies and established a treatment algorithm based in the pathomechanism. Plasma exchange has been a choice of treatment for MG since as early as 1976. Although a randomized controlled trial has not been done, the effect of plasmapheresis including plasma exchange has been documented through many open retrospective or prospective studies that reported a beneficial effect in more than two thirds of patients treated by plasmapheresis. To avoid viral infection by a transfusion of a large volume of albumin or globulin fluids in a simple plasma exchange, double filtration plasmapheresis (DFPP) or immunoadsorption plasmapheresis using Immunosorba TR-350 was widely used. The efficacy of DFPP and immunoadsorption plasmapheresis are similar. The recent purpose of plasmapheresis is treatment of myasthenic crisis, induction therapy for severe/intractable patients, or prevention of worsening after thymectomy. The combination therapy with steroids or immunosuppressive agents should be needed to prevent a rebound phenomenon, for the antibody production after plasmapheresis by negative feedback. The effect of plasmapheresis for MG patients with anti-MuSK antibody is unique. Plasma exchange or DFPP is more effective than immunoadsorption plasmapheresis. Plasmapheresis seems not to influence the long-term prognosis of patients receiving thymectomy and immunosuppressive therapy. Cost and efficacy of plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) are similar but more adverse effects have been reported for plasmapheresis than for IVIg. Therefore, the use of plasmapheresis may be limited for therapy of MG. The combination of plasmapheresis and IVIg may be the most powerful induction therapy before immunosuppressive therapy for severe patients.

Key words: myasthenia gravis (MG), plasmapheresis

1. はじめに

重症筋無力症 (MG) は易疲労性を主体として呈する神経疾患である。易疲労性が高じれば持続的な筋力低下をきたし、重篤になると呼吸困難や嚥下障害も出現し、生命に関わる¹⁾。しかし、易疲労性は健康人でも通常認められる現象であり、どこをもって病的と判断するかは必ずしも明確であるとは言えない。そこで、軽症例の診断が困難であることもある。

MG はこの 30 年間で最も病態解明が進んだ免疫性神経疾患^{2,3)}で、治療法 (神経治療学会神経免疫疾患治療ガイドライン <http://www.fmu.ac.jp/home/neurol/guideline>) もすっかり確立された感があったが、最近、混乱し始めている。その理由は 2 つあって、

まず、evidence-based medicine (EBM) の考え方が広まって、古くから MG 患者に施行されてきた胸腺摘出術が今日の評価からすると、対照群をおいていないことから十分な治療根拠がないとされて、特に米国では非胸腺腫全身型 MG では第 1 選択とはしない傾向が強^{4,5)}、胸腺摘出術の位置づけが曖昧になってきている。第 2 には、後述するように MG 患者では抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が高率に認められるが、20% は抗体が見出されない seronegative MG で、本邦患者ではそのうちの 30% 程度に抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体が認められる。MuSK は AChR とは異なり、胸腺腫の合併がない。そのために、胸腺摘出術の適応からはずされるようになってきた。手術自体も胸骨を正中切開するのではな

表1 病態に基づいた重症筋無力症の分類⁹⁾

1) Childhood MG
2) Early-onset MG HLA B 8, DR 3
3) Late-onset MG HLA B 7, DR 2
4) Thymoma-associated MG no HLA association anti-titin or ryanodine receptor
5) Ocular MG
6) Seronegative MG no anti-AChR anti-muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK
7) Maternally-mediated forms
a) neonatal MG MG mother の 10% 症状のない母親からの新生児でも
b) arthrogryposis multiplex congenita anti-fetal isoform of the AChR を有する母親から産まれた新生児

く、縦隔鏡を用いた方法が広まりつつある⁶⁾。

MG の分類としては以前から Osserman 分類が知られているが、もはや科学的とは言えず、使用するべきでない⁷⁾。米国では MGFA 分類が提唱されているけれども⁸⁾、病態に基づいた分類ではなく、むしろ重症度分類と言うべきものである。MG の病態に基づいた分類としては、Oxford の Prof. Vincent, A. が提唱しているものが良い (表1)。

免疫性神経疾患に対するアフェレシス療法の技術的な進歩はほぼ成熟したと考えられる¹⁰⁾が、後述するように抗 MuSK 抗体に対するアフェレシス療法に対する効果の特異性や T 細胞への影響の可能性など、新しい進歩が認められる。本稿では、MG の病態を根拠にしたアフェレシス療法の適応について概観する。

2. 重症筋無力症の病態

神経筋接合部には様々な受容体が存在している。MG では抗 AChR 抗体が主体で症状を発現しているが、これだけでは説明できない現象が報告されていて、AChR 以外の受容体に対する抗体の関与が想定されている。抗 MuSK 抗体はその一つだが、抗リアノジン抗体、神経終末のシナプス前膜のニコチン性 AChR やムスカリン性 AChR に対する抗体の存在や膜脱分極による Na⁺ 流入を阻害する IgM 抗体などである¹¹⁾。

脳幹の脳神経核や脊髄前角細胞といった二次運動ニューロンの神経終末からはアセチルコリン (ACh) という神経伝達物質が放出されて、シナプス後膜 (筋

膜) の襞の山に相当する最も神経終末に近い部位に局在しているニコチン性 AChR に ACh が結合して、筋の脱分極が起きる。この受容体に対する抗体が産生されて、受容体が様々な障害を受けることが最も典型的な本症の病態であり、MG の大部分を占める抗 AChR 抗体陽性例 (seropositive) である。

seropositive MG では胸腺腫や胸腺過形成など胸腺異常を合併することが多く、胸腺に異所性に発現している AChR に感作された T および B 細胞がポリクローナルに増殖して抗体を産生し、結果として神経筋接合部に存在している AChR に抗体が結合することで発症する、と考えられている。そのため、胸腺摘出術は抗原刺激を除去することと、胸腺外組織ではあるが胸腺組織に食い込むように存在しているリンパ濾胞を形成し、流血中から集簇した抗体産生能力が高いと考えられる B リンパ球の除去を目的としている。

seropositive MG で AChR が障害される機序としては、

1) ACh が結合する部位に対する抗体による薬理学的なブロック

2) 抗体のクロスリンキングによる受容体の崩壊促進

3) 抗体依存性補体介在性受容体破壊

という3つの機序が想定されている²⁾。1) を阻止型抗体、2) と 3) を結合型抗体と呼ぶ。これらの抗体は必ずしも平行して増減しているわけではなく、患者によりそれぞれの抗体価は多様で相関はしない。抗 AChR 抗体の産生にはヘルパー T 細胞の介在が必要で、AChR は T 細胞依存性抗原である。それゆえ、CD 4 陽性 T 細胞も抗原特異的に活性化されている。生体内では B 細胞は多様な抗体を産生していて、ポリクローナルな抗 AChR 抗体が存在している。MG の発症が抗体によるということは、患者の IgG を小動物に移入することで MG と同じ神経生理学的所見を再現できることや正常動物に AChR を免疫することでも動物モデル (experimental autoimmune myasthenia gravis: EAMG) を作製できることから証明されている。

抗 AChR 抗体が認められない seronegative MG の群から、抗 MuSK 抗体が見出された。この群はアフェレシスへの反応性が特異なので、まとめて後述する。今後は MuSK 以外の抗原に対する抗体も見出されるだろうし、presynaptic に存在している蛋白も候補となろう¹²⁾。

最近、注目されている抗体としては、抗リアノジン受容体抗体が挙げられる。C 末のペプチドに対する抗体が非胸腺腫（5/15 例）に比して胸腺腫での陽性率が高いのが特徴で（16/18 例）、Tacrolimus（FK-506）の効果が投与 1 週間以内に症状の改善が認められ、特に優れている¹³⁾。一般の MG に対しても Tacrolimus の効果が数日以内に出現することがあり、免疫抑制効果だけでは説明できない。本剤がリアノジン受容体へ直接作用して、EC カップリング・ブロックが改善するためではないか、という意見がある。

3. アフェレシス療法の病態への影響

IgG や抗 AChR 抗体除去率を DFPP と吸着療法とで比較した報告はあるが結果は一定ではない。結合型抗 AChR 抗体の除去について、渋谷は DFPP では 30%であるのに対して、吸着法である T-350 では 60%と良好だったとし¹⁴⁾、佐野らも 4 回の DFPP で 25%、5 回の TR-350 では 60%と報告している¹⁵⁾。一方、佐藤らは 3 日連続後の除去率はそれぞれ 59±23%、39±24%で両者に有意差はなく、IgG 除去率でも 81±6%、54±15%で必ずしも T-350 が格段に優れているわけではないことを示唆した¹⁶⁾。これは DFPP に使用する二次膜の影響かもしれない。いずれにせよ、1 回血漿処理量や何日間に何回施行したかなどで効率は異なるわけで、一定の方法で比較しないと意味はない。

アフェレシスによりサイトカインなど液性分子が除去されることによる影響もあるだろうが、MG で効果があるのは主に抗体の除去によると考えられる。しかし、T 細胞への影響はないのであろうか？ これについての検討は少ないが、Goto らは単純血漿交換や免疫吸着により、Th 1/Th 2 サイトカイン比が減少し、Th 1 と Th 2 バランスが後者へシフトすることを示した¹⁷⁾。ヘルパー T 細胞の Th 1/Th 2 バランスがどちらへ傾いた方が MG の治療上有益なのかは、必ずしも意見は一致してはいない。Th 1 から産生される IFN- γ は発症初期に、Th 2 サイトカインである IL-4 や IL-6、IL-10 は発症後の病勢進展に関与している、という報告がある¹⁸⁾。一方、IFN- γ をノックアウトしたマウスでは AChR を免疫しても IgG 1 抗体は産生されるが発症せず、IL-4 をノックアウトしたマウスではモデルが作製できることから IFN- γ の重要性が指摘されていて、実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）と同じように Th 1 病の可能性が示唆されて

いる¹⁹⁾。

4. アフェレシス療法の種類と方法

1973 年に MG 難治例胸管ドレナージ施行により一過性に症状が改善することが報告され²⁰⁾、1975 年に抗体が見出された^{21~23)}ことで、当時様々な疾患に試みられていた血漿交換療法²⁴⁾が本症でも Pinching ら²⁵⁾や Newsom-Davis ら²⁶⁾、Dau ら²⁷⁾、Lisak ら²⁸⁾により試みられた。

当初は単純血漿交換（plasma exchange）をしていったため低ガンマグロブリン血症となったり、大量の血液製剤を必要としていた。その後、次第に選択的に除去する方向へ方法が進歩し、免疫グロブリンを主として取り除く二重膜濾過法（double filtration plasmapheresis: DFPP）、次いで抗 AChR 抗体をより選択的に除去する目的で吸着剤が検討され、トリプトファンをリガンドとした免疫吸着カラム（Immunosorba TR-350）が考案された（immunoadsorption plasmapheresis）。DFPP は最初の膜で血漿を分画した後、二次フィルターである血漿分画膜を用いることで免疫グロブリンを除去する方法である。多少はアルブミンも除かれてしまうため、1 クールの内にはアルブミンの補充が必要となる。免疫吸着法は一循環血漿量の処理で血中から抗 AChR 抗体を 60%以上除去が可能と言われ、アルブミン置換液も不要である。ただ、膜が目詰まりして膜にかかる圧が高くなるので、2 リットルほどの処理に留まる。

必ずしも統一された方法はなく、概ね、10~14 日間で 1 回に一循環血漿量（大体 2 リットル程度）を処理することを 5~7 回行う。アフェレシス直後はリバウンドで抗 AChR 抗体値が増加することが多く²⁹⁾、アフェレシスを単独で行うことはなくて通常は免疫抑制療法を併用する。DFPP や吸着法は 60~90%の患者で効果が認められ³⁰⁾、24~48 時間後に改善が認められることが多い³¹⁾。昭和 62 年度の厚生省特定疾患調査研究班の全国調査で、1,538 例中 58 例で DFPP が施行されていて、非胸腺腫例では著効 50%、有効 38%であった³²⁾。神経筋接合部の AChR は約 5 日の半減期で代謝されており、新しい受容体が産生されるまでの期間を必要とすると考えられる。しかし、アフェレシス直後に症状が改善することもしばしば経験することで、薬理的なブロックを行っている抗体が除去されたことによると考えられる。DFPP と免疫吸着法とでは一般には有効率に差はないが、個々の患者

についてどちらを選択するかは難しい。アルブミンも一部除かれてしまう DFPP の方が、除去される物質がより広範囲になる可能性が高く、抗 AChR 抗体以外をも除去することを期待する重症例の場合には DFPP を選択することになるだろう。ただ、これは MG 自体の病態の全容が必ずしも明らかにはなっていないわけではないので、科学的な根拠には乏しいといわざるを得ず、今後の研究に待つしかない。

5. アフェレシスの適応と目的

ランダム化比較試験は行われておらず、アフェレシスの有効性の根拠は、従来の経験と理論的な妥当性に基づいていると言ってよい。主に適応となるのは、以下の3つの病態と思われる。

1) MG クリーゼでは、5日間の免疫グロブリン大量療法と血漿交換を比較すると、合併症は多いものの血漿交換の方が有効³³⁾と言われ、免疫グロブリン大量療法が無効だったクリーゼに対しても血漿交換が有効だったという報告³⁴⁾があり、MG クリーゼには有効と思われる。一方、両方で効果には有意な差がなく、副作用は血漿交換療法の方が多かったという報告もある³⁵⁾。

2) 重症例あるいは他の治療で改善が認められない難治例に対する治療導入療法で、このような場合、しばしば呼吸筋も障害されて呼吸器管理となることが少なくなく、呼吸器感染により抗体産生が非特異的に刺激されて、MG 症状が増悪するだけでなく、呼吸器感染も改善しにくくなる、という悪循環に陥ってしまう。症状の原因となっている抗体を物理的に除去しつつ、新たに産生される抗体を免疫抑制剤で抑えて、短期間に改善をもたらすことを目的とする。

3) 胸腺摘出術前に2~4回の免疫吸着療法を行い、術後の増悪を予防している施設もある³⁶⁾。

アフェレシスの長期予後への影響は明らかにはなっていないが³⁷⁾、Newsom-Davis らは初期にステロイドとアザチオプリンをあらかじめ投与しておいて、その後に血漿交換を組み合わせても、一時的に抗体価は減少するが薬剤投与中であつてもリバウンドを起こして、抗体価の長期減少傾向を加速することはなかった1例を示している²⁴⁾。このことは理論的にもうなずけることで、アフェレシスはあくまでも抗体産生を減少するのではないことを物語っており、アフェレシスの治療上での位置づけが通常の免疫抑制療法とは異なっていることを示唆している。

6. 抗 MuSK 抗体陽性 MG

抗 AChR 抗体が証明されない seronegative MG は免疫抑制療法で改善すること、*in vitro* で免疫グロブリン (Ig) に神経筋接合部でのブロック作用があること、Ig により動物への受動免疫が可能であること、新生児へ transient neonatal MG が生じることから、seropositive MG と基本的な病態は変わらないことから、なんらかの抗体 seronegative MG でも存在しているものと考えられていたが、seronegative MG 患者血清中に抗 MuSK 抗体が見出された。抗 MuSK 抗体陽性率は当初報告されたほど高率 (seronegative MG の 70%)³⁸⁾ではなく、本邦での陽性率は MG 全体の 5%程度 (seronegative MG の 30%) に過ぎない。Vincent によると、抗 MuSK 抗体の陽性率は、なぜか地域により異なり、ヨーロッパで測定すると、緯度が高くなるほど抗体陽性率が低くなる。ところが、アジアではフィリピンで 0%、台湾で 4%、日本で 23%と、緯度が高くなるほど陽性率が高くなる現象があり、高緯度地域に発症率が高い、という多発性硬化症での有名な疫学データを思い起こさせる妙な現象がアジアで認められている (Vincent A.: 第 15 回日本神経免疫学会での講演にて、2003 年)。

78 例の seronegative MG を検索したイタリアからの報告では、全てが全身型で、臨床的特徴として、彼らは、球症状の頻度が高く、重症例が多いことを強調し、女性に多く (29/37 例)、waning は 56.8% のみにしか認められず、Tensilon test は 70.3% で陽性のみで、神経生理検査や薬剤の反応性は抗 AChR 抗体陽性 MG と差はない、と報告した³⁹⁾。

本村によれば、本邦での抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者の臨床的特徴は、

- 1) 男女比は 6 例: 25 例で女性に多いが男性でも認められる。発症年齢は 20~75 歳。
- 2) 眼症状、球症状、頸部筋の筋力低下、呼吸筋麻痺をきたし、一般に重篤であるが、軽症例も存在する。
- 3) 胸腺腫はない。
- 4) 一部に他の自己免疫疾患を合併する。
- 5) 筋萎縮が認められることがあり、この時は治療の反応が悪い。
- 6) 胸腺摘出術の適応外と考えられる。
- 7) アフェレシスへの反応性は特異で、単純血漿交換での有効性は 9/10 例で認められ、DFPP では 4/5 例、吸着では 5/9 例で、単純血漿交換を薦められる。

8) 治療としては、アフエレシスをやった後に、ステロイドパルス療法を行い、さらに Tacrolimus を追加するのがよい (本村政勝：第 22 回日本神経治療学会にて講演，2004 年)。

Vincent によれば、抗 MuSK 抗体陽性患者では胸腺に B 細胞の集簇はないそうなので、手術の効果が期待できない根拠になると思われる。また、筋萎縮をきたす場合、舌や顔面筋に非可逆性の萎縮をきたす。MuSK は growth factor receptor で、MURF-1 という筋萎縮をきたしたときに upregulate される蛋白が、抗 MuSK 抗体陽性の血清を *in vitro* で C2C12 cells という細胞に添加すると MURF-1 expression を亢進させる作用があつて、これが筋萎縮の原因ではないか、と言う (Vincent A.：第 15 回日本神経免疫学会での講演にて，2003 年)。

本村は抗 AChR 抗体陽性例との比較を *in vitro* のバッチ法で検討し、カラムによって吸着率が異なり、一般的に吸着効率が悪いことを第 3 回重症筋無力症治療フォーラム (2004 年 1 月 30 日，東京) で報告した。抗 AChR 抗体はトリプトファン・カラムで 60～100% 吸着されるのに対して、抗 MuSK 抗体はトリプトファンではほとんど吸着されず (0～3%)、フェニールアラニン・カラムでようやく 30～40% 吸着されるに過ぎない。それゆえ、本村はこの型では単純血漿交換の方が有効であると主張している。

抗 MuSK 抗体の病態への役割に関しては、以下のような疑問点が提出されている。MuSK ノックアウトマウスは産まれた後に生きることができないほどに致死性である。MuSK がアグリンのクラスターと関連しているとすると、日内変動のような短時間内での変動や血漿交換後に短時間で効果が認められること、動物への受動免疫後短時間で神経生理所見が完成するのはなぜか？ 抗 MuSK 抗体が本当に MG 症状の原因となっているとすると、これらの所見は奇異である。MuSK とアミノ酸配列が類似している受容体でも関与している可能性はないか、といった意見もある。

7. アフエレシス療法の問題点

ダブルルーメンカテーテルを挿入する必要があり、大腿静脈に入れて維持する場合は、歩行できる患者の場合、排泄をベッド上で行うことを余儀なくされる。これを防ぐために、筆者は鎖骨下静脈を使用することもあるけれども、穿刺時に気胸や出血の危険性があり、通常を中心静脈穿刺時に使用する注射針より太いだけ

にリスクが大きい。

副作用の主なものとは体外循環に伴うショックで、循環血漿量の減少による hypovolemic shock、高分子膜と血液の接触により生じる補体の活性化による anaphylactic shock、特に ACE 阻害剤を服用している患者で末梢血管拡張作用の増強による bradykinin induced shock が挙げられる⁴⁰⁾。筆者は hypovolemic shock に対してはあらかじめ対応できるので、500 ml の電解質液をアフエレシスを始める際に点滴している。

この他、血液凝固に絡んだ問題もある。回路内にヘパリンを入れるので胃潰瘍など出血している部位があると施行できないし、期間中はカテーテル内にヘパリンあるいはヘパリン生食を充填するが、これらが少しずつ漏れて止血しにくくなる可能性もあり得る。また、1 クール終了まで 10～14 日間ほどかかるので、この間カテーテルを入れたままにするため、血栓が形成され肺塞栓を起こす危険性もある。

吸着療法の場合は血液製剤の補填は不要だが、単純血漿交換や DFPP ではアルブミン製剤を使用せざるを得ない。以前に比して、血液製剤の安全性は向上したが、ウイルス感染症の危険性が全くないわけではない。厚生省は 1997～1998 年度の 2 年間に、血液製剤による C 型肝炎ウイルス感染が 33 件あったことを、1999 年 8 月 10 日に公表した。アルブミン製剤の国内自給率は 26% しかないと言われている。免疫グロブリン製剤は製造工程上危険性がより少ないが、アルブミン製剤の感染症のリスクは無視できない。ウイルスをチェックしているのも一部のみで、しかも調べているウイルスにしても、感染後に検査で引っかかるまでの空白期間 (window period) が問題になっている (表 2)⁴¹⁾。この間に供血されると検査でチェックできない。リコンビナント・アルブミン製剤が市販されるまでは、できることなら血液製剤を使用しないで済むようにしたい。

医療経済に関する問題も指摘しておきたい。胸腺摘出術後で副腎ホルモン剤大量療法やシクロスポリンなどを投与されていた患者さん⁴²⁾が、2003 年 4 月末に

表 2 供血者をスクリーニングする際の各ウイルスの抗体、抗原、ウイルスゲノムを検出できない期間 (window period) の比較⁴¹⁾

	抗体	抗原	PCR
HIV	22 日	16 日	11 日
HBV		59 日	34 日
HCV	82 日		23 日

呼吸困難で当科に入院した。入院後、歩行もできなくなって、人工呼吸器を装着したが、免疫吸着を6回施行後、免疫グロブリン大量療法を行い、Tacrolimusも併用して、1カ月で歩いて退院した。この時の保険点数を比較すると、アフェレシスでは、中心静脈注射の手技料や回路内に使用する生食はあるが安価なので無視できるとして、血漿交換療法の手技料として5,000点が病院側に丸々入る他に、血漿分離器と吸着器が1日17,000点が7回で、合計1,240,000円となる。一方、免疫グロブリン大量療法では1本29,454円×8本×5日で1,169,800円となり、両者でほとんど変わらない。2004年4月に薬価が改訂され、免疫グロブリン製剤が1本当たり1,000円ほど安くなったので、10万円ほどに両者の差が拡大した。血液製剤の場合、おそらくは薬価差益は少ないものの、単価が高いので、アフェレシスの手技料は薬価差益の利幅より小さいかもしれない。もし両者で効果に差がなければ、手技がより安易な免疫グロブリン大量療法が好まれるのも致し方ないだろう。MG症状に対する効果としては両者で差はないと言われているが³⁵⁾、アフェレシスの方が免疫グロブリン大量療法よりも効果の発現が早いという少数の報告はあると言う⁴³⁾。

以上のように、アフェレシスは現在の保険医療上不利な立場におかれているが、重症例の場合、体内の存在している抗体をできるだけ除去した後に、免疫グロブリン製剤の大量投与を行い、副腎皮質ホルモン剤やTacrolimusなどの免疫抑制剤を投与することで抗体産生を抑制することは理に適っており、免疫グロブリン大量療法に比して手軽な治療法とは言えないが、今後ともなくなることはないと思われる。

8. お わ り に

筆者は、重症のMGの場合、結合型抗AChR抗体のみを除去することだけが必ずしも目的ではなく、広範に抗体を除去した方がよいと考えられる場合、アルブミンの補充は感染症のリスクをどうしても避けられないので、血清のアルブミン値をモニターしながら、DFPPで始め、アルブミン値が3g/dlを切るようなら吸着に切り替えるようにしている。

文 献

- 1) Vincent A, Drachman DB: Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 88: 159-188, 2002
- 2) Drachman DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330:

- 1797-1841, 1994
- 3) Vincent A: Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2: 797-804, 2002
- 4) Gronseth GS, Barohn RJ: Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55: 7-15, 2000
- 5) Richman DP, Agius MA: Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 61: 1652-1661, 2003
- 6) 村井弘之: 重症筋無力症の胸腺摘出術. *神経内科* 59: 260-264, 2003
- 7) 田中正美, 西澤正豊: 重症筋無力症の Osserman 分類を使用することを止めよう. *神経内科* 56: 108-109, 2002
- 8) 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. *Neurology* 55: 16-23, 2000
- 9) Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D: Myasthenia gravis. *Lancet* 357: 2122-2128, 2001
- 10) Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, et al: Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher* 4: 275-279, 2000
- 11) 高守正治: 重症筋無力症. *内科* 91: 2354-2361, 2002
- 12) Lindstrom J: Is "seronegative" MG explained by autoantibodies to MuSK? *Neurology* 62: 1920-1921, 2004
- 13) Takamori M, Motomura M, Kawaguchi N: Anti-ryanodine receptor antibodies and FK 506 in myasthenia gravis. *Neurology* 62: 1894-1896, 2004
- 14) 渋谷統寿: 免疫性神経疾患の plasmapheresis. *Annual Review 神経*, 後藤文男, 高倉公朋, 木下真男他編, 中外医学社, 東京, 1987, 67-74
- 15) 佐野光彦, 檜沢公明, 東儀英夫: 重症筋無力症. *日本臨床* 50: 337-344, 1992
- 16) 佐藤勝明, 吉川弘明, 高守正治: 免疫性神経疾患に対する二重膜濾過血漿交換と免疫吸着療法における免疫グロブリンと補体値の変動. *神経治療* 17: 39-43, 2000
- 17) Goto H, Matsuo H, Nakane S, et al: Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher* 5: 494-496, 2001
- 18) Zhang GX, Navikas V, Link H: Cytokines and the pathogenesis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 20: 543-551, 1997
- 19) Balasa B, Sarvetnick N: Is pathogenic humoral autoimmunity a Th 1 response? Lessons from (for) myasthenia gravis. *Immunol Today* 21: 19-23, 2000
- 20) Bergstrom K, Franksson C, Matell G, et al: The effect of thoracic duct lymph drainage in myasthenia gravis. *Eur Neurol* 9: 157-167, 1973
- 21) Appel SH, Almon RR, Levy N: Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 293: 760-761, 1975
- 22) Aharonov A, Abramsky O, Tarrab-Hazdai R, et al: Antibodies to acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis. *Lancet* 2 (7930): 340-342, 1975
- 23) Bender AN, Ringel SP, Engel WK, et al: Myasthenia gravis: A serum factor blocking acetylcholine receptors of the human neuromuscular junction. *Lancet* 1 (7907):

- 607-609, 1975
- 24) Dau PC, ed: Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis, Houghton Mifflin Professional Pub., Boston, 1979
 - 25) Pinching AJ, Peters DK: Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* **2** (8000): 1373-1376, 1976
 - 26) Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, et al: Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Investigation by plasma exchange. *Neurology* **28**: 266-272, 1978
 - 27) Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, et al: Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* **297**: 1134-1140, 1977
 - 28) Lisak RP, Schotland DL: Symposium on therapeutic controversies. Myasthenia gravis. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis. *Trans Am Neurol Assoc* **103**: 292-302, 1978
 - 29) 田中正美, 永井博子, 森 茂, 他: 重症筋無力症の血漿交換療法. *脳神経* **34**: 699-703, 1982
 - 30) Yeh JH, Chiu HC: Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. *J Neurol* **247**: 510-513, 2000
 - 31) Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al: Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* **841**: 720-726, 1998
 - 32) 高守正治, 丸田高広: エビデンスに基づく重症筋無力症の治療戦略. *脳の科学* **23**: 1003-1013, 2001
 - 33) Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al: Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* **52**: 629-632, 1999
 - 34) Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, et al: Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gamma-globulin. *Arch Neurol* **50**: 837-840, 1993
 - 35) 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* **41**: 789-796, 1997
 - 36) 松尾秀徳, 澁谷統寿: 重症筋無力症の血漿交換療法. *神経内科* **59**: 249-254, 2003
 - 37) Gajdos P, Chevret S, Toyka K: Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* **4**: CD 002275, 2002
 - 38) Hoch W, McConville J, Helms S, et al: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* **7**: 365-368, 2001
 - 39) Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al: Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* **126**: 2304-2311, 2003
 - 40) Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* **334**: 1685-1690, 1996
 - 41) 佐藤 晶, 勝井 郁, 本間 篤, 他: シクロスポリンと大量ヒト免疫グロブリンの併用により改善した難治性重症筋無力症の1例. *日内会誌* **85**: 119-121, 1996
 - 42) Graves M, Katz JS: Myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol* **6**: 163-171, 2004
 - 43) 田中正美, 丸山佳重, 宮尾浩美, 他: タンポナーデをきたした悪性胸腺腫への放射線照射をきっかけに発症した Myasthenic crisis. *神経内科* **55**: 410-411, 2001