

2020年11月3日放送

小児における重症筋無力症の最新治療

長野県立こども病院
神経小児科部長 稲葉 雄二

小児の重症筋無力症は、成人と異なっている点もありますので、まず初めに、小児例の特徴という観点でご説明します。その後、治療についてまとめ、最後に、新規治療や現在開発中の治療についても触れたいと思います。

【小児の重症筋無力症の特徴】

重症筋無力症は、骨格筋の神経筋接合部に発現する分子を標的とする自己抗体によって、筋力低下や易疲労性をきたす、自己免疫性疾患です。指定難病であり、小児では小児慢性特定疾患に指定されています。日本における有病率は、人口10万人あたり12名で、やや女性が多いです。発症年齢は2峰性で、20～50歳台に緩やかなピークがあるとともに、5歳以下でも一つのピークを示し全体の7%を占めています。

臨床症状は筋力低下で、休息で回復するため、夕方に増悪する日内変動と、活動性が高い日に増悪しやすいといった日差変動が特徴的です。眼瞼下垂や眼球運動障害のみの場合は「眼筋型」、

四肢の筋力低下や嚥下障害など球筋の障害も認める場合は「全身型」と言います。小児では眼筋

小児科診療Up-to-Date 「小児における重症筋無力症の最新治療」

1. 小児重症筋無力症の症状・所見の特徴

- (1) 発症年齢は、5歳以下と20～50歳台の2峰性ピーク
- (2) 眼筋型が多い
- (3) 四肢の反復刺激試験陽性の「潜在性全身型」がある
- (4) 筋力低下症状の自発的訴えが少なく、観察と問診が重要
- (5) 自己抗体陰性例が多い
- (6) 胸腺腫合併例は少ない
- (7) 時に先天性筋無力症の鑑別にも注意する
- (8) 幼児期の眼瞼下垂により視機能や発達に影響がある
- (9) 小児慢性特定疾患に指定されている

型が多く、幼児期発症例の約 8 割が眼筋型です。しかし、症状が眼筋に限局していても、四肢の反復刺激試験で減衰を示す例があります。このような患者さんでは後に全身型に移行することがあるため、小児では「潜在性全身型」として、区別しています。

小児では筋力低下を自分で訴えることは少ないため、保護者の気づきをいかに問診から引き出すかが重要です。例えば、軽微な眼瞼下垂は、TV を見ている際に顎が前方に出ていたり、斜視のために横目で見ていたりします。

また、口輪筋の筋力低下は食べこぼしとして、鼻咽頭閉鎖不全は飲み物の鼻への逆流や、鼻声として現れます。食事時のむせ、食事時間の遷延、睡眠中のいびきなどについても詳細に確認します。

原因となる自己抗体には、抗アセチルコリン受容体抗体が最も多く、次いで筋特異的受容体型チロシンキナーゼや LDL 受容体関連蛋白質 4 に対する自己抗体があります。成人では抗アセチルコリン受容体抗体陽性例が 80%以上と言われており、小児でも大部分はこの抗体ですが、自己抗体陰性例が多いことも小児の特徴で、診断に苦慮することがあります。発症時に陰性であったものが経過中に陽転することもあるため、主に検査感度の問題と考えられています。

また、小児では胸腺腫合併例は希です。それから、神経筋接合部の分子の先天性異常である、先天性筋無力症との鑑別が、必要な場合があり、留意しておくべきポイントと言えます。

【小児の重症筋無力症の治療】

さて、ここからは治療についてご説明します。

小児では眼筋型が多く、比較的寛解を得やすいのですが、幼児期の眼瞼下垂の遷延は弱視や、両眼視機能、さらには心身の発達などにも影響するため、速やかな症状の改善が、初期の治療目標として重要です。そして、中長期的には、クリーゼの予防と、治療の副作用を最小限にとどめることによる QOL の向上を念頭におくことが重要です。

コリンエステラーゼ阻害薬

具体的な治療について述べます。第 1 に、コリンエステラーゼ阻害薬です。速やかな効果発現が期待されることから、小児の眼筋型では第一選択になります。ピリドスチグミン臭化物が最もよく使用され、効果と副作用を見ながら数日ごとに漸増します。副作用には、ムスカリン作用による消化器症状や徐脈と、ニコチン作用による筋痙攣や繊維束攣縮があります。全身型症例へも投与されますが、コリン作動性

小児科診療Up-to-Date 「小児における重症筋無力症の最新治療」

2. 治療の基本的な考え方

- (1) 短期的目標としては、症状の寛解を目指す
視機能、運動発達、精神発達、学業などに影響する
- (2) 中長期的目標は、
クリーゼの予防と治療の副作用の軽減を念頭に置く
- (3) 特に、ステロイド薬の長期間大量投与による副作用発現に注意
 - ・易感染性は集団生活に影響を与える
 - ・低身長や肥満は運動発達と精神発達に大きな影響を及ぼす
 - ・ワクチンスケジュールにも配慮する

クリーゼの惹起や、唾液分泌の増加や消化器症状などによる症状の増悪に注意が必要です。

なお、免疫調整作用はないため、あくまでも対症的治療であることを認識する必要があります。

副腎皮質ステロイド薬

第2に、副腎皮質ステロイド薬で、コリンエステラーゼ阻害薬の効果が不十分な眼筋型症例や、全身型で使用します。よく知られた治療ではありますが、投与量や投与期間に統一した基準はありません。一例として、プレドニゾロンを0.25 mg/kg/日程度から開始し、1 mg/kg/日まで漸増し、1～2か月の寛解期間の後、漸減する方法などがあります。

また、メチルプレドニゾロン・パルス療法により、早期に免疫を抑えるという方法もあります。

注意点として、ステロイド薬の使用開始後2～5日目に症状が増悪する一過性初期増悪があるため、

特にパルス療法などの際には少量を先行投与するなどの対応が必要です。

疾患の特性上、長期投与となるため、副作用対策が重要です。特に小児期は成長途上であり、集団生活も多いので、感染症や成長障害、肥満、精神症状などに細心の注意が必要です。

小児科診療Up-to-Date 「小児における重症筋無力症の最新治療」
3. 治療①
(1) コリンエステラーゼ阻害薬
・ 対症的治療
・ ムスカリン作用による増悪とコリン作動性クリーゼの惹起
(2) ステロイド療法
・ プレドニゾロン漸増やパルス療法がある
・ 開始後数日で初期増悪のリスク
・ 長期投与になるため副作用に十分注意
(3) タクロリムス
・ T細胞抑制作用に加え、筋小胞体からのCa動員作用
⇒ 筋無力症状への直接的・即効的な効果
・ 無効例ではシクロスポリンAも考慮

免疫抑制薬のカルシニューリン阻害薬

第3に、免疫抑制薬のカルシニューリン阻害薬があります。タクロリムスが適用を有し、ステロイド薬の効果が不十分な場合に小児でも使用します。ステロイド薬の副作用回避の意味でも、最近では、比較的早期から併用を考慮します。夕食後の1回投与で12時間後の血中濃度を評価します。食事の影響を受けやすい点にも注意が必要です。

タクロリムスには、T細胞の機能抑制による免疫抑制作用がありますが、それとは別に、筋小胞体からのカルシウム動員を促し興奮収縮連関を促進する作用が知られています。そのため、投与開始から速やかかつ直接的に筋無力症状を改善させることがあります。

シクロスポリンもカルシニューリン阻害薬であり、タクロリムス無効例などで使用します。

免疫グロブリン静注療法

第4の治療方法として、免疫グロブリン静注療法があります。全身型症例で、ステロイド等の

治療効果が不十分な場合に対して、使用が認められています。数日以内に効果が発現します。この治療は、パルス療法のような初期増悪がない点や、増悪因子となりうる感染症対策としても使用しやすい治療と言えます。

血液浄化療法

単純血漿交換療法や免疫吸着療法などの血液浄化療法も、免疫グロブリン静注療法と同様に有効性が証明されていますが、小児ではアクセスラインのとりやす

さから、免疫グロブリン静注療法が主に選択されます。しかし、難治例では血液浄化療法も考慮されるべき治療です。

胸腺摘除術

次に、胸腺摘除術です。胸腺腫合併例で行われますが、小児ではまれであり、また、小児の重症筋無力症は寛解率が高いことや、免疫機構へ影響への配慮から、小児では積極的な推奨はされていません。しかし、難治例で摘除後に寛解が得られた報告があることや、近年、胸腔鏡下拡大胸腺摘除術などの低侵襲手術が可能になっていることなどから、難治例では考慮すべき治療です。

その他、免疫抑制薬

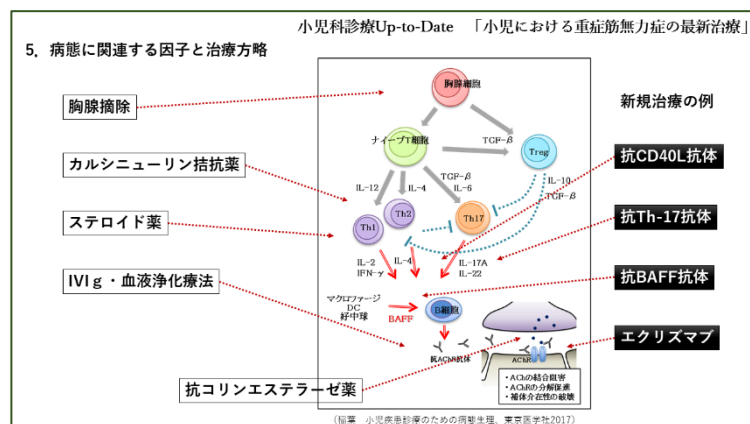
その他、免疫抑制薬として、難治症例では、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロフォスファミド、リツキシマブなどが、しばしば用いられますが、いずれも重症筋無力症に対する適用は通っていません。

そのような中、3年前に重症筋無力症に適用拡大されたのが、エクリズマブです。補体 C5 の開裂を阻害することによって、抗 AChR 抗体が神経筋接合部を破壊することを抑える作用があります。厳密な感染症対策が必要ですが、成人での有用性が示されています。小児での使用経験はあまりありませんが、今後経験が蓄積されるものと思

小児科診療Up-to-Date 「小児における重症筋無力症の最新治療」

4. 治療②

- (4) 免疫グロブリン静注療法・血液浄化療法（単純血漿交換、免疫吸着療法）
 - ・上記は同等に有効だが、小児では前者の利便性が高い
 - ・数日以内に効果が発現
- (5) 胸腺摘除術
 - ・胸腺腫合併例では胸腺摘除術を行う
 - ・非胸腺腫の小児例では積極的には推奨されていないが、難治例では考慮する
 - ・胸腔鏡下拡大胸腺摘除術が手術侵襲と術創が小さい
- (6) その他の免疫抑制薬（いずれも適用外）
 - ・アザチオプリン、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ



性が示されています。小児での使用経験はあまりありませんが、今後経験が蓄積されるものと思

われます。

開発中の新規治療

最後に、開発中の新規治療を簡単にご紹介します。

抗 CD40L 抗体や B 細胞活性化因子に対する抗体であるベリムマブによって、B 細胞の活性化を抑える治療が開発中です。

また、リンパ球の動員に関与するケモカインである CXCR5 や CXCL13 に対するモノクローナル抗体、炎症誘導性に働く Th17 細胞の分化誘導を抑える治療、I 型インターフェロンの過剰発現を抑える治療、プロテアソームの阻害による免疫系の機能抑制を目指した治療、間葉系または造血系幹細胞を用いた治療などが、それぞれ研究されており、次世代の治療戦略として期待されています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>