

## 重症筋無力症に対する周術期管理のガイドライン

重症筋無力症(MG)に対する外科治療(胸腺摘除)の有用性は従来から報告されており、標準的治療の一つとして位置づけられている。一方で症例が稀有(10万人に10-11人程度)であることから、その周術期管理については経験的に行われている点も多く、EBMに基づいた治療の指針は明確になっていない。MG周術期管理にあたって、指標となる治療の指針がもとめられている。

本邦では日本神経免疫学会・日本神経治療学会の両学会の合同委員会により「重症筋無力症の治療ガイドライン」が作成されており、外科治療(胸腺摘除)についても記載がなされている。しかし作成より約10年が経過し、新たな知見も集積されており、また疾患に対する概念にも変化が見受けられている。

### 問題点の抽出と検討項目について

MG手術(拡大胸腺摘除)における周術期管理において、臨床医が直面する問題点を抽出し、本治療指針における検討項目として整理し文献的評価を行った。EBMに乏しいながら重要な(関心の高い)経験的治療内容についても、本検討委員会でのコンセンサスを得た上で検討項目とした。さらに既存のガイドラインと重複するものについても、最近の知見を追加し評価を行った。

---

## 検討項目

### 1. 重症筋無力症(MG)の病態とその手術適応

#### (1) 病態とサブグループ

- 病理学的分類 : 胸腺腫合併、胸腺腫非合併
- 発症年齢分類 : 成人型MG(若年発症MG, 高齢発症型MG)、小児MG
- 血清学的分類 : 抗AChR抗体陽性MG、抗AChR抗体陰性MG
- 重症度による分類 : 眼筋型MG、全身型MG

#### (2) 胸腺摘除の有用性と有害性、胸腺摘除の範囲

#### (3) 胸腺摘除の手術適応

#### (4) MG重症例における手術のタイミング

### 2. 周術期に使用するMG治療薬

#### (1) 抗コリンエステラーゼ薬

#### (2) ステロイド薬

- 胸腺摘除術と導入の時期
- ステロイド内服(術前・術後)
- ステロイドカバー
- ステロイドパルス療法

#### (3) 免疫抑制剤

- タクロリムス
- サイクロスポリン

### 3. 周術期に用いられるその他のMG治療法

#### (1) 血液浄化療法

#### (2) 免疫グロブリン大量療法

### 4. 周術期のMG急性増悪(クリーゼ)と呼吸管理

#### (1) 術後MG急性増悪について

- 頻度
- 要因

#### (2) 呼吸管理

- 人工呼吸器の適応
- 急性増悪の誘因の除去
- 術後人工呼吸管理の予測
- 人工呼吸器の離脱
- 気管切開
- NIPPV

### 5. 周術期の感染管理と除痛・鎮静

#### (1) 感染管理

#### (2) 除痛・鎮静

付表: Osserman分類、MGFA分類、QMGスコア、MG-ADL  
MG禁忌薬剤

## 1 重症筋無力症(MG)の病態と手術適応

### 1-1 重症筋無力症の病態

MGは神経筋接合部のアセチルコリン受容体(AChR)に対する自己抗体により発症する自己免疫疾患であり、易疲労性と休息による改善を特徴とする[1]。同抗体はニコチン作動性のAChRに特異的なため脳、心臓、腸管のAChRは障害されない。特徴的な眼症状や球症状及び全身症状を呈し、増悪(クリーゼ)時には呼吸障害をきたすこともある。MGの診断基準は『免疫性神経疾患に関する調査研究班』により示されている[2]。

臨床症状の評価法としては、旧来のOsserman分類に加えて、Myasthenia Gravis Foundation of America(MGFA)分類が提示されている[3]。重症度についてはQuantitative MG Score for Disease Severity(QMG score)、MG activities of daily living profile(MG-ADL)等によるスコア評価が行われている。手術適応の判定、周術期の病状の評価には理学的所見の聴取が基本かつ重要である[4]。

症状の直接的な原因となる抗AChR抗体はMGに特異的であり、健常者より検出されることは皆無である。しかしその絶対値はMGの重症度を反映するものではなく、またMGのうち10-15%は抗AChR抗体が陰性のsero-negative MG(SNMG)である[5, 6]。

MGが前述の血清学的所見(抗AChR抗体の検出の有無)に加えて、疫学的(発症年齢)・病理学的(胸腺腫合併の有無、胸腺過形成の有無)に背景の異なるサブグループから構成されていることは、病因・病態を理解するために、さらには手術適応を考える上でも重要である[4]。

全身型を呈する抗AChR抗体陰性MG(SNMG)は胸腺腫合併が皆無であり、そのうち約50%が抗MuSK抗体陽性である。SNMGのなかでも抗MuSK抗体陽性MGでは胸腺に病理学的な変化を伴うことまれであり、胸腺摘除の積極的な対象とされていない。また、眼筋のみに症状が限局する非胸腺腫MG(眼筋型MG)には自然寛解する症例が含まれることから、胸腺摘除の積極的な対象とされていない。実用上は、全身型を呈する非胸腺腫MGを下記の2-6に分類し、これらに胸腺腫MG及び眼筋型MGを加えた1-8のサブグループに区分して扱われている。病型に加えてMG症状について、MGFA分類やQMGscore等による重症度の評価が行われる[4]。

#### <臨床・病理学的>

胸腺腫MG(Thymomatous MG)	・・・1
非胸腺腫MG(Non thymomatous MG)	
若年発症型MG(Early onset MG)	・・・2
高齢発症型MG(Late onset MG)	・・・3
小児型MG	・・・4

#### <血清学的>

抗AChR抗体陽性MG	
抗AChR抗体陰性MG (Sero-negative MG)	
抗MuSK抗体陽性MG (Anti MuSK MG)	・・・5
抗AChR抗体及び抗MuSK抗体がともに陰性	・・・6

#### <臨床症状・重症度> [Osserman分類・MGFA分類]

眼筋型MG (球筋、または四肢筋の易疲労性を伴わないもの)	・・・7
全身型MG (球筋、または四肢筋の易疲労性を伴うもの)	・・・8

### 1-2 胸腺摘除術

MGに対する胸腺摘除は、Sauerbruch(1912年)及び、Blalock(1944年)の胸腺摘除後にMG症状が改善したと

いう報告に始まるものである[7-9]。同手術は経験的に発達してきた経緯があり、そのMG改善の理論的根拠については種々の可能性が提示されているが、未だ明らかではない[10-17]。胸腺摘除とMGの予後との関連を示唆する多くの報告がなされており、MGに対する基本的な治療法として位置づけられているのが現状である。胸腺摘除術は効果の発現に数ヶ月から数年を要するといわれており、この間のADLを改善し維持するため内科的治療が必要である[18, 19]。胸腺腫MGについては、胸腺腫に対する治療として胸腺摘除が求められる。したがってその有効性については非胸腺腫MG患者に対する治療成績で議論される。

#### ＜胸腺摘除術の有効性＞

非胸腺腫MG患者に対する胸腺摘除術の効果に関するランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)が、National Institute of Health (NIH)により進行中であるが、結論には至っていない[20]。したがって、現時点ではエビデンスに基づく有効性は明らかではない。

米国神経学会により胸腺摘除術に関する術後経過・予後を記述した28文献、21のコホート研究に基づくメタ・アナリシスが行われている[21]。同解析ではMGの予後をcomplete remission、asymptomatic status、improvementにより検定すると、非外科治療に対して外科治療の優位性を示すmedian relative rateは、complete remission: 2.1、asymptomatic status:1.6、improvement:1.7となることが示されている。コホート研究ごとに対象、予後の評価法に違いがあることから、明確に優位性を示すには至っていないが、18のコホート研究において胸腺摘除と予後に相関があることが示されている[21]。非胸腺腫MGの治療手段として、胸腺摘除術が有効とするエビデンスは明確ではないとしているものの、臨床的には胸腺摘除はMGの寛解・改善の可能性を高める一つのオプションであると推奨している[21]。NIHによるRCTの結果が待たれる[20]。

#### ＜胸腺摘除術の有害性＞

胸腺摘除術に関連する死亡率は、MG 症状のコントロールが不十分な症例でも、その死亡率は1%以下である[22]。胸腺摘除術に関連する合併症としては、クリーゼ(6%)、感染症(11%)、反回神経・横隔膜神経損傷(2%)などある[23]。

#### ＜胸腺摘除の範囲＞

胸腺摘除の範囲に関しては、MGFA (2000年)から術式及び摘除範囲に基づいた分類が提示されているが[3, 24]、拡大胸腺摘除術(extended thymectomy)が最も汎用されている手技である[19, 25]。摘除範囲として最も広いものは頸部脂肪組織も広範囲に摘除するmaximal thymectomyである。ただしextended thymectomyとmaximal thymectomyとのRCTはなく、また予後におけるmaximal thymectomyの優位性が明確でないこと、maximal thymectomyはextended thymectomyより合併症の発生率が高いことから、本邦においてはextended thymectomyが主として行われている。近年胸腔鏡下の拡大胸腺摘除が導入され、胸骨正中切開アプローチに並ぶ成績が報告されてきている[26, 27]。

また、胸腺腫合併例では血管や横隔神経などの合併切除を行う必要が生じる可能性があり、また胸膜播種症例では胸膜肺摘除が検討されることもある。このような場合は、症例ごとに十分に検討を行い、手術を計画すべきである。

### 1-3 胸腺摘除の適応

#### エビデンスのレベル

現時点では、エビデンスに基づく胸腺摘除の有効性は不明である。したがって適応については、胸腺の病理

学的所見、術後経過・予後についてのcase control studyの結果に基づいたものととまる。

#### ①:胸腺腫MG

縦隔腫瘍に対する治療として胸腺摘除が行われる。切除不能な場合は内科治療の対象となる。胸腺腫合併MGにおけるMGの寛解及び改善率は、胸腺腫非合併MGのものに比べて同等又はやや劣るとする報告が多い[19, 28]。

#### ②:非胸腺腫MG(抗AChR抗体陽性)

若年発症(Early onset MG)と高齢発症(Late onset MG)との境界年齢に関しては50歳とするのが最も一般的である。その根拠は概ねこの年代を境に男女比に変化が生じ、年代別発症率の若年と高齢の2つのピークの谷間がこの年代にあることによるが、その定義を明快にするのは困難である[29, 30]。胸腺病態に主眼を置いて40歳を境界とする考え方や、HLAや自己抗体プロフィールから60歳以上とする考え方もある。また、高齢発症MGのうち65歳以上の発症例は老齢発症MG(elderly-onset MG)と呼ばれている[31, 32]。

##### <若年発症型MG:眼筋型>

11-28%に自然寛解例があり、内科的治療が中心となる[33]。胸腺摘除術の有効性については相反する結果が報告されており[19, 34-36]、ステロイド薬を含む免疫抑制薬に抵抗を示す症例や抗AChR抗体値が高値症例に胸腺摘除を勧める報告がある[37]。

##### <若年発症型MG:全身型>

病理学的には胸腺過形成を高頻度に合併することが知られている。発症から胸腺摘除術までの期間が短い方が予後の良い報告があることから、積極的に胸腺摘除術が勧められている[6, 19, 38, 39]。

##### <高齢発症型MG>

近年、高齢発症のMGの増加が報告されており、重要な課題である[40, 41]。

MG患者の剖検例の検討では、60歳以上の患者では胸腺の病理学的変化が乏しいことが示されており[42]、60歳以上のMG症例に対する手術適応は若年者のものと異なり多少慎重であるべきである。胸腺摘除が効果を発現するまでに期間を要すること、手術侵襲、患者の余命となどの理由から、60歳以上の患者では難治例を対象として胸腺摘除を勧める報告もある[43]。

一方で、高齢者に対する胸腺摘除の有用性を指摘する報告もあり[43-47]、高齢発症例においても胸腺摘除術は治療法の一つとなりえるが、その適応については、個々の症例に応じて十分に検討する必要がある[41]。実際には、画像検査で胸腺組織の異常の存在が示唆される場合、症状の進行が早い場合、投薬治療に対して難治性である場合などが、対象となりえる。高齢者においても眼筋型や抗AChR抗体陰性MGについては、成人型MGと同様に内科的治療が標準的治療となる[41]。

高齢者に対する胸腺摘除に関して、日本神経学会・胸腺研究会による施設ごとの治療方針について行われたアンケート調査(2010年)によると、69歳以下に胸腺摘除を行う施設が90%以上であるのに比し、70歳以上(胸腺腫非合併例)に対しても胸腺摘除を行う施設は58%を占めていた[48]。同アンケート結果は国内では70歳以上の胸腺腫非合併例に対しても胸腺摘除を行っていることが示されているもの、その適応に関しては若年者に比し慎重であるべきである。

## 〈小児MG〉

小児のMGに対する内科的治療による寛解率は成人症例と比べ高いことが知られており、11歳以下初発例では、胸腺摘除はMGの寛解に影響を及ぼさない[49]。それに比し、12歳以降の発症例では、胸腺摘除例の寛解率が非摘除例よりも良好であったとする報告があり、重症例では早期の胸腺摘除を勧める意見もある[50]。

### ③:抗AChR抗体陰性MG (Sero-negative MG:SNMG)

抗AChR抗体陰性MGは、血清学的に抗MuSK抗体陽性MG (Anti MuSK MG)と、抗AChR抗体及び抗MuSK抗体のいずれもが陰性のMGに分類される[4]。

## 〈Anti MuSK MG〉

Anti MuSK MGの病理学的な特徴は、胸腺腫の合併が皆無であり、また胸腺過形成の比率も低いことである[5]。Anti MuSK MGにおいては、胸腺摘除によるMGの寛解が乏しいとする報告があり、内科的治療が優先される[5, 11]。

### 〈抗AChR抗体及び抗MuSK抗体陰性MG〉(Double sero-negative MG)

抗AChR抗体及び抗MuSK抗体が陰性のMGについては、微量の抗AChR抗体や抗MuSK抗体または未知の自己抗体がその病態に関与しているものと推察されている。近年、検出感度以下の抗AChR抗体を有する症例が高率に含まれることを示す研究結果が報告されている[51]。抗AChR抗体及び抗MuSK抗体が陰性のMGにおいても、抗AChR抗体陽性MGに類して胸腺に病理学的な過形成が観察されており、胸腺摘除後に症状の改善が見られる症例もある。抗AChR抗体陽性MGと同様に全身型を呈する抗AChR抗体及び抗MuSK抗体陰性MGについては、胸腺摘除の適応であるとの報告がある[52, 53]。眼筋型についてはAChR抗体陽性MGと同様に、積極的な手術適応とされていない。

MuSKはLow density lipoprotein receptor-related protein 4(Lrp4)と2量体を形成しAChRのclusteringを誘導することで、神経筋接合部の情報伝達に関与すると考えられている。最近、Lrp4に対する自己抗体が本邦より報告された[54]。Sero-negative MGのさらなるサブグループ解析につながる可能性がある。

## 1-4 MG重症例における手術のタイミング

MGによる呼吸不全により気管内挿管をされて人工呼吸管理を受けている患者でも胸腺摘除術は可能であり、呼吸状態が悪いだけでは胸腺摘除術の非適応にはならない。MGの術前コントロールが不十分な症例でも、その手術死亡率は1%以下である[22]。しかしMGのコントロール不良の状態で行うと、術後抜管まで長期間を要したり、抜管後のクリーゼの危険性が高くなることもあるので、その手術のタイミングに関して一様な基準を設定することはできない。

## 2 周術期に使用するMG治療薬

MGの病状のコントロールには薬物療法が必須であり、抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド薬及び免疫抑制剤が用いられる。薬物療法は周術期の病勢のコントロールに重要であるが、周術期におけるMG治療薬投与が、MGの長期成績に与える影響については明らかでない。

周術期に使用される頻度が高い薬剤(抗コリンエステラーゼ薬、ステロイド薬、等)を中心に述べる。

### 2-1 抗コリンエステラーゼ薬

抗コリンエステラーゼ薬はAChの分解を抑制し、神経筋接合部におけるACh濃度を高めることによって筋収縮力を増強する[55, 56]。しかし過剰投与によりコリン作動性クリーゼが生じることがある[33]。一部のAnti MuSK MGでは過敏反応することも指摘されている。根治療法ではなく対症療法薬であるが、即効性があり、ほとんどの症例に有効である[56]。したがって、術前に投与されることが多い薬剤である。

#### エビデンスのレベル

抗コリンエステラーゼ薬に関するコントロールスタディーはないため明確なエビデンスはないが、その有効性は明らかなため、重症筋無力症の診断後のfirst-lineの治療薬として用いられる[57]。そのためここでは文献的な専門家の意見・経験を述べる。

##### a) 術前の使用

血中濃度の半減期は、pyridostigmine bromide (メスチノン)60mg単回投与では約200分である。ムスカリン作用による嘔吐、流涎や、循環器系では徐脈、房室ブロックなどの副作用が、全身麻酔時の障害となることを避けるために、胸腺摘除の直前には休薬が検討される[58, 59]。術当日の朝から抗コリンエステラーゼ薬を休薬とすることが多いが、ステロイド剤併用例では継続投与が可能とする報告もある[58, 59]。

##### b) 術後の使用

術後の抗コリンエステラーゼ薬の投与量は、MG症状、活動性に加えて、休薬による感受性の変化を考慮して投与量を設定する必要がある。通常、pyridostigmine bromide (メスチノン)を1錠(60mg)/日または術前投与量の半量から始め、症状を診ながら、あるいはエドロホニウムテストで確認しながら増量することが勧められる[60-62]。過剰投与により、コリン作動性クリーゼが生じることがあるので注意を要する。

内服再開の時期については、経口摂取開始後より再開とする意見と、術後2日目より再開する意見があるが、症例により重症度が異なるため、個々の症例に合わせた対応が求められる[60, 62]。経口投与が原則であるが、嚥下障害を伴う場合には経鼻胃管を介しての投与が用いられている。なおMunsatらは、クリーゼに陥った患者で薬剤の休止 (drug holiday) により抗コリンエステラーゼ薬に対する感受性が改善しうることを報告している[63]。

#### 2-2 ステロイド薬

MG 患者に対する免疫調節療法としては第一選択薬であり[57, 64]、有効性については多くの報告がある[65-67]。抗コリンエステラーゼ薬と並んで術前に投与されていることの多い薬剤である。European Federation of Neurological Society (EFNS)のガイドラインでも、免疫調節療法の第一選択薬として推奨されている[57]。

日本神経学会・胸腺研究会による、施設ごとの治療方針について行われたアンケート調査(2010年)によると、胸腺摘除前の治療における第一選択薬として経口ステロイド薬を方針としてあげた施設は全体の約半数を占めている。一方で約40%の施設では、胸腺摘除前には第一選択として経口ステロイド薬を使わないことが方針として解答されていた[48]。

術前からの使用の意義については、周術期及び長期的な有害事象発症との関連や、早期の導入が予後の改善をもたらすかが、今後の検討課題である[68, 69]。

#### エビデンスのレベル

ステロイド薬の内服治療により70から80%の改善率が得られているが、MG治療におけるステロイド薬につい

てのRCTは無い[57]。ステロイド薬と胸腺摘除術の比較試験は困難であるが、ステロイド薬投与下における胸腺摘除術の有無によるRCTが計画されている[20]。

#### a) 胸腺摘除とステロイド導入の時期

胸腺摘除術後、その効果が発現するまでに6カ月から数年を要する[18, 19]。術後にステロイドを導入することは、ステロイド薬による周術期リスクを軽減し、投与量及び期間の短縮にもつながることから、MG症状が軽症の場合は術前にステロイドを導入せずに胸腺摘除術が一般に施行されている。また、臨床的に抗コリンエステラーゼ薬のみで周術期管理が困難と考えられる症例には、ステロイド薬や他のMG治療法を用いて症状を安定させてから手術を行うことも勧められている[60, 70-74]。ステロイド薬の導入時期とMGの長期成績の関係については、一定の見解はない[75-77]。

胸腺摘除前のステロイド大量投与は、周術期のMGコントロールに寄与する可能性が指摘されているが、長期予後における有用性は明らかになっていない[57, 70]。術前ステロイド大量投与に関する懸念事項として、手術時期の遅延やステロイド薬による有害事象発症の可能性が挙げられている[57, 60, 70]。

#### b) 術前の使用

ステロイドは免疫調節療法としての第一選択薬であるが、ステロイドによるMGの初期増悪に注意する必要がある[78, 79]、EFNSのガイドラインでは少量からの漸増・隔日投与が望ましいとされている[57]。ステロイド投与によるMGの初期増悪は25-75%に生じると報告されている[80-82]。ステロイドの使用量や使用期間により異なるが、副作用は高率(38-67%)であり、易感染性、創傷治癒の遅延、消化性潰瘍、耐糖能障害、精神症状、血栓形成、など多彩である[83]。したがって術前にステロイドが導入されている場合、その副作用による手術リスクについて評価する必要がある。一般に、外科治療に際しては易感染性、創傷治癒の遅延を考慮し、ステロイドの使用量は低用量が望ましい。胸腺摘除ではプレドニンの内服が25mg/日以上の場合には術前に減量を考慮すべきとする意見もある[60, 84]。

#### c) ステロイドカバー (ステロイドの補充)

経口ステロイド薬の急峻な中断はMGの病勢を増悪するものであり、何らかの理由で経口(経鼻)投与が困難な場合には経静脈的投与がおこなわれる。長期の術前ステロイド内服により、外科侵襲に伴うストレスに対する内因性コルチゾールの産生が不十分となる場合がある。そのため二次性の副腎不全を防止することを目的に、周術期にステロイドカバーが検討される[85, 86]。維持量以上でのステロイドカバーを行うことの有用性については議論が残されているが、手術侵襲の度合いにより、ステロイド投与量を調整することが一般的に行われている[84, 87-89]。胸腺摘除術においても、経静脈的なメチルプレドニゾン投与によるステロイドカバーが行われている[60]。

#### d) 術後の使用

術前ステロイド投与例では、術後早期からステロイドが再開される[60]。経口投与が原則であるが、内服が困難な場合は経鼻胃管による投与や経静脈的投与も行われる。

#### e) ステロイドパルス療法

ステロイドパルス療法は術後においてはクリーゼを併発した場合に用いる事が多い[60]。通常メチルプレドニゾン1000mg/日点滴静注3日間を1クールとして1-3クールを行う療法である[90-92]。長期効果は不明であるが[65]、急性増悪を生じていない胸腺摘除術後においてもステロイドパルス療法を行うことにより、その後



の経口ステロイドを減量できる可能性を指摘した報告もある[93]。Placebo とのdouble blind試験によりステロイドパルス療法の有効性が示されており、有効率80%、効果の持続期間は平均8週間(4-14週間)であったとされている[91]。ただし初期増悪を生じることがあるため注意を要する[65]。

## 2-3 免疫抑制剤

本邦では、タクロリムス及びサイクロスポリンがMGに対する免疫抑制剤として保険収載されている。何れも有用性が報告されており[94-98]、一般に難治例に用いられている。何れの薬剤も投与にあたって、副作用に対する十分な配慮と、血中濃度の評価が必要である。

### a) タクロリムス:

MG に対する低用量タクロリムス(3mg/日)投与の有用性が報告されている。Retrospective な解析では、0.1mg/kg/day という低容量の投与で、筋力は開始後 1 ヶ月にて 23%の増強を示し、抗 AChR 抗体値は開始前の平均 33.5nmol/L が最終観察視点で平均 7.8nmol/L に低下したと報告されており[99]、本邦で開発された薬剤であり、本邦では近年ステロイド剤と並んでMGの治療に用いられることが多くなってきている[95, 99, 100]。

タクロリムスの作用機序としては、活性化 T 細胞の抑制に加えて、Ryanodine receptor (RyR) を介した骨格筋の収縮を亢進する経路や、細胞内のステロイド濃度を上昇させる作用も指摘されている[101] [102]。

胸腺摘除術後早期から、タクロリムスを問題なく導入できるとする報告があるが[99]、術前からのタクロリムス導入についての報告はなく、周術期における有用性は不明である。タクロリムスの術前投与については2009年に保険適応とされており、今後、病状コントロールの不良な症例に術前から使用されることが予想される。

### b) サイクロスポリン:

サイクロスポリンはタクロリムス同様、カルシニューリン阻害剤であり、免疫抑制剤として広く用いられている。本邦ではネオオーラルが2006年にMGに対する保険適応とされている。しかしサイクロスポリンはその副作用に対する配慮が求められる薬剤である。特に腎機能障害、高血圧などの副作用の可能性があるので、EFNSのガイドラインでは、アザチオプリンに反応しない場合の使用が推奨されている[57]。MGに対するタクロリムスの投与量は保険適応上3mg/日以下に制限されている一方、サイクロスポリンについては投与量の制限は設けられていない。周術期における有用性については報告がなく不明である。

### c) その他の免疫抑制剤 (本邦保険適応外の薬剤)

アザチオプリンは海外で高頻度に使用される薬剤である。効果出現まで 4 から 12 ヶ月を要する。大規模な double-blind randomized study によって、アザチオプリンがステロイドの減量に有効であることが示されている[103]。EFNS のガイドラインでは長期の免疫抑制療法が必要な症例に対しては、アザチオプリン併用によりステロイドの減量を図ることが推奨されているが[57]、周術期における有用性については明らかでない。その他にもミコフェノール酸、サイクロフォスファミド等の報告があるが、いずれも適応は限定的である。

## 3 周術期に用いるその他の治療

周術期に使用が考えられるその他の治療法としては、血液浄化療法と免疫グロブリン大量療法が報告されている。本邦では免疫グロブリン大量療法は保険適応に至っていない(2011年3月現在)。

### 3-1 血液浄化療法

血液浄化療法は短期的に症状の軽減が必要とされる重症例に対して用いられており、比較的速やかに効果

の発現が期待できるため、重症例の胸腺摘除前に適応される[57]。血液浄化療法としては、血中のIgG 分画にある抗アセチルコリン受容体抗体（抗AChR抗体）を除去することのできる免疫吸着療法（immuno absorption:IA）や血漿交換が行われている。1994 年のAntozzi らの報告以降、有用性については複数の報告があり、有効率は55%-100% と述べられている[104-106]。血液浄化療法は、既存の血中自己抗体の除去するものであり、抗体を産生にかかわる細胞性免疫系への抑制効果は期待できないことから、本法による抗体除去は一時的であると考えられる[107, 108]。通常、症状の改善に複数回(3-5回以上)の施行を要する。効果は1週間程度で発現し、持続期間は1～3か月程度とされている。

血液浄化療法においてRCTは行われていないが、短期的な症状改善効果については多くの報告があり、クリーゼにおける治療として有用と考えられている[57]。Nagayasuらは、胸腺摘除例(51例)において術前に血液浄化療法治例(19例)と非施行例の比較を行い、術後1年以内のクリーゼ発症率が低かったことを報告している[109]。急性増悪時および周術期の症状改善に有用と考えられており、EFNSのガイドラインでは、急性増悪に加えて、胸腺摘除に際して短期的な症状の改善が必要とされる重症例に対して推奨レベルBの治療とされている[57]。

### 3-2 免疫グロブリン大量療法(本邦保険適応外)

MG に対しても、他の自己免疫疾患と同様に、免疫グロブリン大量療法の有効性が報告されている[110-112]。同方法は0.4g/kg/day程度の免疫グロブリンを5日間静注するものである。免疫グロブリン大量療法は、免疫吸着療法と比べ特別な装置を必要とせず、免疫吸着療法とほぼ同程度の効果が期待されている[113, 114]。HuangらはOsserman分類IIB期の全身型MG12例に術前免疫グロブリン療法を行い、その効果は投与開始後平均3日(1-9日)に現れ、平均7日(3-19日)に最高となったこと、および12例のうち6例に胸腺摘出術を行なったが術後問題なく経過したことを報告している[115]。

本邦では保険適応にはなっていないが(2011年3月現在)、欧米では治療法として確立したものとなっており、EFNSのガイドラインでは、即効性が求められる重篤例や、急性増悪に対して推奨レベルAの治療とされている[111]。

## 4 周術期の呼吸管理とMG 急性増悪(クリーゼ)の治療

### 4-1 術後MG急性増悪について

外科治療はMG急性増悪の要因と考えられており、胸腺摘除術においても術後早期よりMG症状の増悪をきたすこと場合がある[116, 117]。術後数日の間に、球麻痺症状(嚥下障害、構音障害)や呼吸症状が重症化をきたす場合や、全身麻酔終了後に抜管困難が24時間以上にわたって続く場合もクリーゼとして扱われており[118]、クリーゼに準じた治療が必要である[60, 77]。

#### エビデンスのレベル

術後の呼吸不全を伴うMG急性増悪にエビデンスのある治療法はないので、文献をもとに専門家の意見・経験を紹介する。

#### a) 発生頻度

MG患者がクリーゼを発症する割合は10-20%程度と報告されており[119, 120]、外科治療はその要因のひとつである。胸腺摘出術後の発生率に関しては報告により差が大きいですが、近年では術後クリーゼの発生率は10%を下回るとする報告が多い[121, 122]。

#### b) 重症化の要因とリスクファクター

クリーゼ発症の要因としては、外科治療の他、感染症、精神的ストレスなどがあげられているので、周術期の感染症や精神的ストレスには注意を要する[123-125]。術後クリーゼを生じるリスクファクターについてはMGの症状が術前に増悪傾向にあること、球症状の合併、血中抗AChR抗体価高値、クリーゼの既往、年齢(50歳以上)、肺活量(vital capacity)が2.0L以下、等が指摘されている[122, 126]。また、これらの要素をスコア化したリスク評価も報告されている[127]。

#### c) 筋無力症クリーゼとコリン作動性クリーゼ

クリーゼには、筋無力症が悪化した筋無力症クリーゼと抗コリンエステラーゼ薬過剰によるコリン作動性クリーゼがあるが、その鑑別にはエドロフォニュームテスト等が必要となることがある[128]。一般に全身麻酔終了時の人工呼吸器からの離脱困難例においては、抗コリンエステラーゼ薬の半減期が短いこと、及び全身麻酔に伴う休薬を考慮すれば、エドロフォニュームテストを行わずとも筋無力症クリーゼと診断できる。

### 4-2 術後 MG 急性増悪(クリーゼ)に対する呼吸管理

MGに伴う呼吸不全の原因は、呼吸筋力低下や球症状の増加である。MGの急性増悪により呼吸筋力低下が生じた場合、速やかな回復は期待できず、むしろ急激に悪化することがある。そのため周術期には人工呼吸器の使用を想定しておく必要がある。クリーゼが生じたら筋無力症クリーゼかコリン作動性クリーゼかをエドロフォニュームテスト等で鑑別する。ただしその鑑別が困難な症例も多いので、奥村らは早めの気管内挿管と人工呼吸管理を勧めている[60]。

クリーゼを生じたら呼吸管理と同時に、MGに対する治療を開始する必要がある。人工呼吸管理を要するクリーゼに対する呼吸管理の目的のひとつは呼吸筋の休息である。病勢のコントロールが困難な場合は短期的に治療効果の得られる治療として、ステロイドパルス、血液浄化療法が用いられている[57, 60, 129]。

#### a) 人工呼吸器の適応

気管内挿管の目安として、肺活量が体重あたり20-15ml/kg 未満を指標とする報告がある[118]。実際には、呼吸筋力低下や球症状の重症度の経時的な観察に基づいて、増悪過程を評価し、気管内挿管・人工呼吸器管理を導入することになる[61, 118]。去痰困難による気道閉塞が生じる可能性があれば、早期からの導入が望ましい。

人工呼吸管理下では、人工呼吸器に依存した換気状態に一定期間維持することが、呼吸筋を休息させる目的で行われている。また、肺胞の虚脱や無気肺の発症を予防する目的で、陽圧換気が推奨されている[61]。抗コリンエステラーゼ薬は人工呼吸管理下では不要であるので中止する。薬剤の休止(drug holiday)により抗コリンエステラーゼ薬に対する感受性が改善しうることが示されている[61, 63]。離脱の指標に際しては呼吸筋の回復の有無が重要である。

#### b) 誘因の除去

排除可能な誘因があれば、その排除をおこなう。一般にクリーゼの誘因としては、投薬内容の変化、感染、手術治療等があげられている[123, 129]。特に周術期に懸念される誘因としては、投薬内容の変化、感染等があげられる。術後の感染に関してはその多くが気道感染であることから、誤嚥の防止などに配慮しておく必要がある[118]。

#### c) 術後人工呼吸管理の予測

術後人工呼吸管理の必要性の予測については、いくつかの因子が報告されている。病悩期間、球症状の有

無、術前クリーゼの既往、術前の抗コリンエステラーゼ薬投与量、呼吸器疾患の併存、肺活量、血中抗体価等を指摘するものがあり、それらの因子のスコア化の報告がある。[127, 130-132]

#### d) 人工呼吸器からの離脱・抜管

一般的な呼吸器疾患における人工呼吸器管理からの離脱では、呼吸トレーニングを目的とした段階的な weaning が行われるが、MG においてはかえって疲労の蓄積をまねくことがある[60-62]。一般的に一回換気量が 300-500ml 程度あるなら、人工呼吸器からの離脱・抜管を試みるという考えが示されている[61]。Gorback らは、MG 症例における、全身麻酔終了時の人工呼吸器から Tピース又は CPAP (continuous positive airway pressure: 5cmH<sub>2</sub>O) への移行の基準として、FiO<sub>2</sub> 0.4 下で PaO<sub>2</sub> ≥ 90mmHg, pH ≥ 7.3, 呼吸回数 30 回以下とし、抜管の基準として肺活量 > 10ml/kg を報告している[133]。

抜管後に再挿管となる要因については Rabinstein、Mori らの報告があり、無気肺、頻呼吸 (> 40 回/分)、アシドーシスの進行等が指摘されている[133-135]。

呼吸不全を伴う急性増悪が生じた場合、呼吸筋の休息や誘引の除去のみでは回復が得られない場合も多い。この場合、人工呼吸器管理の長期化を防ぐために、血中自己抗体を積極的に減少させる治療を導入する必要がある。短期的に治療効果の得られる方法として、ステロイドパルス、血液浄化療法が用いられている[57, 60, 129]。奥村らは、人工呼吸管理中は抗コリンエステラーゼ薬を一旦中止し、その後離脱を図る際に再開することを主張している。また抗コリンエステラーゼ薬による改善が難しい場合に、ステロイドパルス療法を行うことを勧めている[60, 61]。但しステロイドパルス療法開始後の 3-4 日目に症状の増悪を認めることがあるため、注意が必要である[61]。

#### e) 術後クリーゼに対する気管切開

一般的に長期間の人工呼吸管理に至る場合、気管切開が必要となる場合がある[136-138]、MG の急性増悪に伴うクリーゼにおいても 1 週間以上抜管出来ない症例に対しては、気管切開も考慮する必要がある[61]。但し気管切開は胸腺摘除術の創に近く、縦隔炎の併発が懸念される。ステロイド等の免疫調節療法が行われている場合もあり、基本的には手術創が治癒するまで気管切開を行わない方が良い[139]。

一般的に胸骨正中切開後の気管切開術は開心術後に行われることが多いが、その基準によると、開心術後 2 週間以内の気管切開は縦隔炎の危険性が高いため極力行わないように勧められている。[140-148]。一方、高位での気管切開や輪状甲状間膜からの percutaneous tracheostomy は縦隔炎のリスクを低下させるとする報告がある。Hübner は開心術直後 (中央値 6 日) に、輪状甲状間膜からの percutaneous tracheostomy により 45 例に気管切開を行い、1 例も創感染や縦隔炎を経験しなかったと報告している[145]。胸骨正中切開による開心術後において、術前状態が不良な場合や高度な手術侵襲が伴う場合は、気管切開の適応は慎重を要すると報告されている[140, 141, 143, 146]。

#### f) NIPPV (non-invasive positive pressure ventilation)

近年、呼吸不全を伴う神経筋疾患に対して NIPPV による呼吸補助が用いられている。特に MG による呼吸不全症状の多くが可逆的であることから、MG についてもその有用性が検討されている[149, 150]。しかし術後急性期を対象とした NIPPV の有用性に対する報告はない。

Seneviratne らは呼吸不全症状を呈した MG 症例 (24 例: 胸腺摘除術後の術後クリーゼは含まれていない) に対して、NIPPV 使用し、24 例中 14 例が気管内挿管を回避し、一方で 10 例は気管内挿管に移行したことを報告している。後者の NIPPV から気管内挿管への移行を要した 10 例には去痰困難症例や、以前にクリーゼの既応を有した重症症例の多くが含まれていた[150]。NIPPV は人工呼吸器離脱後の再挿管の回避に寄与する可能性も指摘されており[135, 151]、気管内挿管に替わるものではないが、症例の選択により有用である可能性が示されている[135, 150]。

## 5 周術期の感染管理と除痛・沈静

### 5-1 感染管理

胸腺摘除後の感染管理は、基本的には他の呼吸器外科領域の手術と同様であるが、ステロイド薬や免疫抑制剤を使用している場合、感染のリスクが一般的な呼吸器外科手術より高い。さらに球症状を伴う症例での誤嚥や、呼吸筋力障害を伴う症例での無気肺等はMGに伴う気道感染のリスクを高める。感染のリスクを低減させるために術前にステロイドの減量も試みられているが、ステロイドを含む免疫抑制剤の投与と胸腺摘除術後の感染症発症の因果関係に関するエビデンスはない。

抗生物質の使用に関しては、アミノグリコシド系抗生物質およびポリペプチド系抗生物質は、MG 症状を悪化させる薬剤として知られているので、その使用にあたっては、十分な注意が必要である[152, 153]。

### 5-2 除痛と鎮静

#### a) 疼痛管理

疼痛のコントロールに関しては、基本的には他の胸部外科手術と同様である。NSAID(ボルタレン、ロキソニン等)は禁忌薬とはなっていないが、MG 症状の増悪が経験されている。奥村らは、鎮痛剤としてNSAIDの投与は慎重に行い、できればアセトアミノフェンかペンタゾシンを用いることを推奨している。[60-62]。麻酔管理に加えて周術期の疼痛症状の緩和には硬膜外麻酔が有用である[60-62, 154]。

#### b) 鎮静

ベンゾジアゼピン系薬剤などの睡眠薬や抗不安薬は大なり小なり筋弛緩作用を有しており、MG の症状が増悪するため禁忌とされている。また、全身麻酔前の前投薬としての鎮静剤投与は不要とする報告もある[60]。一般的には抗ヒスタミン作用による催眠作用を期待してアタラックスP(塩酸ヒドロキシジン)等が用いられているが、MG 症状の増悪時には慎重な対応が求められる[60, 62]。

実際には精神的なストレスのためにかえって MG 症状が悪くなることもあり、MG のコントロールが良く症状が軽度な症例では、術前に睡眠薬や抗不安薬が使用されている場合がある。しかし手術侵襲は MG を増悪させる要因の一つであり、基本的には周術期は睡眠薬や抗不安薬に対する制約が大きくなる[116, 117]。周術期の服用の可否については、神経内科専門医と相談する必要がある。

## 付表1

### <Osserman 分類>

- I 型:眼筋型(ocular form)、眼瞼下垂、複視のみ(眼輪筋には筋力低下がみられることがある)。
- II A型:軽症全身型(mild generalized)、球筋、または四肢筋の易疲労性を伴う、抗コリンエステラーゼ薬に良く反応。
- II B型:中等全身型(moderate generalized)、II A 型より重症で抗コリンエステラーゼ薬に対する反応は不十分である。ただしクリーゼには至っていない。
- III型:急性劇症型(acute fulminating)、急性に全身症状進行、呼吸困難、クリーゼを伴うもの。
- IV型:晩期重症型(late severe)、I 型またはII 型で発症し、2 年以内にIII型にいたるもの。

### <Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 分類>

- 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。
  - II a 四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。
  - II b 四肢・体軸 ≤ 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。
  - III a 四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。
  - III b 四肢・体軸 ≤ 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。
  - IV a 四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。
  - IV b 四肢・体軸 ≤ 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。
- Class V 挿管. 人工呼吸器の有無は問わない。眼症状の程度は問わない。  
(通常の術後管理は除く。経管栄養のみで挿管されていない場合はIVb に含む。)

付表2

< Quantitative MG Score for Disease Severity: QMG score >

MG症状の状態を下記の項目について4段階(0~3)で評価し、グレード値の合計(QMG-score:0-39)によりMGの重症度を判定する方法である。

方法		状態				
グレード		0	1	2	3	
右、または左方視時の複視出現までの時間(秒)		61	11-60	1-10	常時	
上方視時の眼瞼下垂出現までの時間(秒)		61	11-60	1-10	常時	
顔面筋力		正常閉眼	抵抗を加えると開眼	抵抗を加えなければ閉眼できる	不完全	
100ccの水の飲み込み		正常	軽度の誤嚥 咳払い	強い誤嚥, むせ、鼻への逆流	飲めない	
1~50 まで数え、構音障害が出現するまで		50 までいえる	30-49	10-29	9	
座位で右上肢挙上(90° )(秒)		240	90-239	10-89	9	
座位で左上肢挙上(90° )(秒)		240	90-239	10-89	9	
予測肺活量(%VC)		≥80	65-79	50-64	<50	
握力(kg)	右 (利き手)	男性	≥45	15-44	5-9	0-4
		女性	≥30	10-29	5-9	0-4
	左	男性	≥35	15-34	5-14	0-4
		女性	≥25	10-24	5-9	0-4
臥位で頭部 45° 挙上が可能な時間(秒)		120	30-119	1-29	0	
臥位で下肢 45° 挙上が可能な時間(秒)	右	100	31-99	1-30	0	
	左	100	31-99	1-30	0	

付表3

<MG activities of daily living profile (MG-ADL) >

QMG scoreと同様に重症度の評価に用いられており、グレード値(合計)がQMG scoreと相関するとされている。

会話	0: 正常 1: 間欠的に不明瞭もしくは鼻声 2: 常に不明瞭もしくは鼻声しかし聞いて理解可能 3: 聞いて理解するのが困難
咀嚼	0: 正常 1: 固形物で疲労 2: 柔らかい食物で疲労 3: 経管栄養
嚥下	0: 正常 1: まれにむせる 2: 頻回にむせるため、食事の変更が必要 3: 経管栄養
呼吸	0: 正常 1: 体動時の息切れ 2: 安静時の息切れ 3: 人工呼吸を要する
歯磨き・櫛使用の障害	0: なし 1: 努力を要するが休息を要しない 2: 休息を要する 3: できない
椅子からの立ち上がり障害	0: なし 1: 軽度、ときどき腕を使う 2: 中等度、常に腕を使う 3: 高度、介助を要する
複視	0: なし 1: あるが毎日ではない 2: 毎日起こるが持続的でない 3: 常にある
眼瞼下垂	0: なし 1: あるが毎日ではない 2: 毎日起こるが持続的でない 3: 常にある



### 付表3

#### 〈 禁忌とされている主な薬剤 〉

#### ベンゾジアゼピン系:筋弛緩作用、抗コリン作用

##### 〈催眠鎮静剤、抗不安剤〉

- |                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| •アモバン(ゾピクロン)        | •エバミール、ロラメット(ロルメタゼパム)    |
| •エリスパン(フルジアゼパム)     | •エリミン(ニメタゼパム)            |
| •コレミナール(フルタゾラム)     | •コンスタン、ソラナックス(アルプラゾラム)   |
| •セダبران(プラゼパム)      | •セニラン(プロマゼパム)            |
| •セパゾン(クロキサゾラム)      | •セルシン、ホリゾン(ジアゼパム)        |
| •セレナール(オキサゾラム)      | •ソメリン(ハロキサゾラム)           |
| •ダイアップ(ジアゼパム)       | •ダルメート、ベノジール(フルラゼパム)     |
| •デパス(エチゾラム)         | •ドラー(クアゼパム)              |
| •ハルシオン(トリアゾラム)      | •バランス、コントロール(クロルジアゼポキシド) |
| •ベンザリン、ネルボン(ニトラゼパム) | •マイルリー(ゾルピデム)            |
| •メイラックス(ロフラゼブ酸エチル)  | •メレックス(メキサゾラム)           |
| •メンドン(クロラゼブ酸)       | •ユーロジン(エスタゾラム)           |
| •リスミー(リルマザホン)       | •リーゼ(クロチアゼパム)            |
| •レキソタン(プロマゼパム)      | •レスタス(フルトプラゼパム)          |
| •レスミット(メダゼパム)       | •ロヒプノール、サイレース(フルニトラゼパム)  |
| •ワイパックス(ロラゼパム)      | •レンドルミン(プロチゾラム) など       |

##### 〈抗てんかん剤〉

- マイスタン(クロバザム)
- リボトリール、ランドセン(クロナゼパム)など

#### 抗パーキンソン薬:抗コリン作用

- |                   |                     |
|-------------------|---------------------|
| •アーテン(トリヘキシフェニジル) | •アキネトン、タスモリン(ビペリデン) |
| •コリンホール(メチキセン)    | •トリモール(ピロヘプチン)      |
| •パーキン(プロフェナミン)    | •ペントナ(マザチコール) など    |

#### 泌尿生殖器官、肛門用薬:抗コリン作用

- |                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| •ポラキス(オキシブチニン)   | •ウリトス、ステーブラ(イミダフェナシン) |
| •デトルシトール(トルテロジン) | •バップフォー(プロピベリン)       |
| •ベシケア(ソリフェナシン)など |                       |

#### 不整脈用剤

- アミサリン(プロカインアミド)

#### 骨格筋弛緩薬

#### 子宮運動抑制剤

- マグネゾール(硫酸マグネシウム・ブドウ糖注射液)  
〔アセチルコリン放出抑制による骨格筋弛緩をおこすおそれがある〕

#### その他の薬剤

- ダンリッチカプセル(ヨウ化イソプロパミド含有製剤)  
〔ヨウ化イソプロパミドが抗アセチルコリン作用を示す〕 など

〈 慎重投与とされている主な薬剤 〉

アミノグリコシド系抗生物質・ポリペプチド系抗生物質

シナプス前アセチルコリン放出およびシナプス後膜のアセチルコリン感受性を低減する。これらの抗生物質の血清濃度が高いと、潜在性重症筋無力症患者の神経筋遮断が増大することがある。

リンコマイシン系抗生物質

ニューキノロン系抗生物質

バルビツール系静脈麻酔薬：

・ラボナール(チオペンタールナトリウム)    ・チトゾール(チアミラールナトリウム)

抗不整脈薬：

・リスモダン(ジブピラミドリン酸塩)

その他： インターフェロン製剤、ステロイド剤 など

## 参考文献

1. Drachman DB. Medical Progress - Myasthenia-Gravis. *New England Journal of Medicine*, 1994; **330**: 1797-1810.
2. 神経・筋疾患調査研究班(免疫性神経疾患), 重症筋無力症 認定基準, in [http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/049\\_i.htm#](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/049_i.htm#).
3. Jaretzki A. 3rd, 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*, 2000; **55**: 16-23.
4. Meriggioli MN and Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 2009; **8**: 475-90.
5. Hoch W. et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*, 2001; **7**: 365-8.
6. Vincent A., Palace J, D. Hilton-Jones. Myasthenia gravis. *Lancet*, 2001; **357**: 2122-8.
7. Blalock A., et al. Myasthenia Gravis and Tumors of the Thymic Region: Report of a Case in Which the Tumor Was Removed. *Ann Surg*, 1939; **110**: 544-61.
8. Sauerbruch EF. *Mitteilungen aus dem Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1913; **25**: 746.
9. Schumacher E and Roth J. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. *Mitt Grenzgeb Med Chir*, 1912; **25**: 746-765.
10. Kadota Y, et al. Altered T cell development in human thymoma is related to impairment of MHC class II transactivator expression induced by interferon-gamma (IFN-gamma). *Clin Exp Immunol*, 2000; **121**: 59-68.
11. Leite MI, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol*, 2007; **171**: 893-905.
12. Morgenthaler TI, et al. Thymoma. *Mayo Clin Proc*, 1993; **68**: 1110-23.
13. Mygland A, et al. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol*, 2000; **57**: 527-31.
14. Scadding GK, et al. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology. *Neurology*, 1981; **31**: 935-43.
15. Scarpino S, et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol*, 2007; **149**: 504-12.
16. Schlupe M, et al. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. *Annals of Neurology*, 1987; **22**: 212-22.
17. Strobel P, et al. Selective loss of regulatory T cells in thymomas. *Annals of Neurology*, 2004; **56**: 901-4.
18. Lindberg C, et al. Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scand*, 1992; **86**: 323-8.
19. Masaoka A, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg*, 1996; **62**: 853-9.
20. Newsom-Davis J, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; **1132**: 344-7.
21. Gronseth GS and 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*, 2000; **55**: 7-15.
22. Bulkley GB, et al. Extended cervicomedial thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg*, 1997; **226**: 324-34; discussion 334-5.
23. Mack MJ. Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am*, 2001; **11**: 389-405.
24. Sonett JR and Jaretzki A. 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; **1132**: 315-28.
25. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975; **70**: 747-54.
26. Pompeo E, et al. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for

- nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009; **36**: 164-9.
27. Shiono H, et al. Comparison of outcomes after extended thymectomy for myasthenia gravis: bilateral thoracoscopic approach versus sternotomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2009; **19**: 424-7.
  28. Kondo K and Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*, 2005; **79**: 219-24.
  29. Christensen PB, et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark: 1975 to 1989. *Neurology*, 1993; **43**: 1779-83.
  30. Compston DA, et al. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain*, 1980; **103**: 579-601.
  31. Evoli A, et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc*, 2000; **48**: 1442-8.
  32. Ishii W, et al. Comparison of the histological and immunohistochemical features of the thymus in young- and elderly-onset myasthenia gravis without thymoma. *J Clin Neurosci*, 2007; **14**: 110-5.
  33. Evoli A, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 2001; **11**: 208-16.
  34. Nakamura H, et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; **112**: 371-5.
  35. Schumm F, et al. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985; **48**: 332-7.
  36. Sommer N, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; **62**: 156-62.
  37. Okumura, M., et al., Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today*, 2010; **40**: 102-7.
  38. Monden Y, et al. Effects of preoperative duration of symptoms on patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*, 1984; **38**: 287-91.
  39. Nieto I.P, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg*, 1999; **67**: 1568-71.
  40. 内野 誠,他. 当科で経験した重症筋無力症 114 例の臨床解析 老齡発症重症筋無力症の増加の実態と拡大胸腺摘出術の有効性の検討を中心に. *神経治療学*, 2000; **17**: 355-359.
  41. 日本神経治療学会標準的治療指針作成委員会, 高齡発症重症筋無力症の標準的治療, in <http://www.jsnt.gr.jp/guideline/index.html>.
  42. Perlo VP, Arnason B, Castleman B. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 1975; **25**: 294-5.
  43. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*, 1990; **40**: 1828-9.
  44. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? *Ann N Y Acad Sci*, 2008; **1132**: 238-43.
  45. Matsuzaki Y, et al. Influence of age on extended thymectomy as a treatment for myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; **4**: 192-5.
  46. Monden Y, et al. Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg*, 1985; **39**: 433-6.
  47. Tsuchida M, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*, 1999; **67**: 1563-7.
  48. 松尾秀徳, 他. 重症筋無力症における胸腺摘除術周術期および術後治療の実態調査. 免疫性神経疾患班会議報告書, 2011.
  49. Rodriguez M, et al. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Annals of Neurology*, 1983; **13**: 504-10.
  50. Andrews PI, et al. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology*, 1994; **44**: 1208-14.
  51. Leite MI, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*, 2008; **131**: 1940-52.
  52. Leite MI, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Annals of Neurology*, 2005; **57**: 444-8.
  53. Hayashi A, et al. Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK

- autoantibody-negative myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*, 2007; 189: 163-8.
54. Higuchi O, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 2011; **69**: 418-22.
  55. Engel AG, Lambert EH, Santa T. Study of long-term anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and on motor end-plate fine structure. *Neurology*, 1973; **23**: 1273-81.
  56. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol*, 2003; **23**: 191-8.
  57. Skeie GO, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 2010; **17**: 893-902.
  58. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; **11**: 47-53.
  59. 稲田 豊.特殊状態の麻酔 Anesthesia in Uncommon Diseases, in *Anesthesia 21 century*. 2000; 4-8.
  60. 奥村明之進,他. 重症筋無力症に対する胸腺摘除術, in 第15回呼吸器外科セミナー 第26回日本呼吸器外科学会. 2009; 35-39.
  61. 藤井義敬. 重症筋無力症について, in <http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/surg2.dir/mg/#治療指針>.
  62. 門田嘉久,奥村明之進. 重症筋無力症の周術期管理, in *呼吸器外科の要点と盲点*. 2010; 文光堂.
  63. Munsat TL. Anticholinesterase abuse in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*, 1984; **64**: 5-10.
  64. Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; **10**: 1329-42.
  65. Cosi V, et al. Effectiveness of steroid treatment in myasthenia gravis: a retrospective study. *Acta Neurol Scand*, 1991; **84**: 33-9.
  66. Pascuzzi .M, Coslett HB, and Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Annals of Neurology*, 1984; **15**: 291-8.
  67. Warmolts JR, Engel WK, and Whitaker JN. Alternate-day prednisone in a patient with myasthenia gravis. *Lancet*, 1970; **296**: 1198-9.
  68. Huang CS, et al. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 2005; **112**: 108-14.
  69. Nagane Y, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 2011; **65**: 16-22.
  70. Endo S, et al. Experience with programmed steroid treatment with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*, 2004; **77**: 1745-50.
  71. Mann JD, Johns TR, and Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology*, 1976; **26**: 729-40.
  72. Yamaguchi Y, et al. Favorable results of thymectomy combined with prednisolone alternate-day administration in myasthenia gravis. *Jpn J Surg*, 1987; **17**: 14-20.
  73. 原 元彦, 他. 重症筋無力症 37 例の治療成績 特に術前副腎皮質ホルモン投与の影響. *神経治療学*, 1994; **11**: 57-65.
  74. 新井 洋, 伊藤直樹, 平山恵造.全身型重症筋無力症に対するステロイド・胸腺摘除併用療法の長期効果. *神経治療学*, 1995; **12**: 437-443.
  75. Bromberg M.B, et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*, 1997; **150**: 59-62.
  76. Evoli A, et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 1992; **32**: 37-43.
  77. 神経免疫疾患治療ガイドライン委員会. 重症筋無力症(Myasthenia gravis:MG)の治療ガイドライン. <http://www.jsnt.gr.jp/guideline/meneki.html>.
  78. Torda C and Wolff HG.Effect of Blood Serum from Patients with Myasthenia Gravis on the Synthesis of Acetylcholine in Vitro. *J Clin Invest*, 1944; **23** 649-56.
  79. Torda C and Wolff HG. Effects of adrenocorticotrophic hormone on neuro-muscular function in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1949; **71**: 432-5.
  80. Brunner N.G, Namba T, and Grob D. Corticosteroids in management of severe, generalized myasthenia gravis. Effectiveness and comparison with corticotropin therapy. *Neurology*, 1972; **22**: 603-10.

81. Jenkins RB. Treatment of myasthenia gravis with prednisone. *Lancet*, 1972; **299**: 765-7.
82. Seybold ME and Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med*, 1974; **290**: 81-4.
83. Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J*, 2004; **97**: 555-8.
84. 松山博之, 入田和男, 高橋成輔. ステロイドカバー 最近の考え方. *臨床麻酔*, 2004; **28**: 219-225.
85. Nicholson G, Burrin JM, Hall GM. Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia*, 1998; **53**: 1091-104.
86. Tasch MD. Corticosteroids and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002; **15**: 377-81.
87. Coursin DB and Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, 2002; **287**: 236-40.
88. Marik PE and Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg*, 2008; **143**: 1222-6.
89. Yong SL, et al. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4):CD005367.
90. Arsura E, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 1985; **42**: 1149-53.
91. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand*, 1998; **97**: 370-3.
92. 新井 洋, 小宮山純, 平山恵造. 身型重症筋無力症難治例に対する methylprednisolone pulse 療法. *神経内科治療*, 1988; **5**: 265-271.
93. 土山雅人, 湯浅亮一. 筋型重症筋無力症に対する間欠的 methylprednisolone pulse 療法. *神経治療学*, 1995; **12**: 219-221.
94. Ciafaloni E, et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology*, 2000; **55**: 448-50.
95. Evoli A, et al. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve*, 2002; **25**: 111-4.
96. Tada M, et al. Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci*, 2006; **247**: 17-20.
97. Tindall RS, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1993; **681**: 539-51.
98. Tindall RS, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 1987; **316**: 719-24.
99. Ponseti JM, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; **1132**: 254-63.
100. Nagane Y, et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. *Eur Neurol*, 2005; **53**: 146-50.
101. Davies TH, Ning YM, and Sanchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeat (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506. *Biochemistry*, 2005; **44**: 2030-8.
102. Takamori M, et al. Anti-ryanodine receptor antibodies and FK506 in myasthenia gravis. *Neurology*, 2004; **62**: 1894-6.
103. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology*, 1998; **50**: 1778-83.
104. Munakata R, et al. The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 2002; **48**: 115-7.
105. Newsom-Davis J, et al. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet*, 1979; **313**: 464-8.
106. 松尾秀徳, 澁谷統寿. 【重症筋無力症の治療 2003】 重症筋無力症の血漿交換療法. *神経内科*, 2003; **59**: 249-254.
107. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4):CD002275.
108. Gajdos ., et al. [Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study]. *Presse Med*, 1983; **12**: 939-42.

109. Nagayasu T, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; **53**: 2-7.
110. Arsura EL, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med*, 1986; **146**: 1365-8.
111. Elovaara I, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*, 2008; **15**: 893-908.
112. Zinman L, Ng E, and Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2007; **68**: 837-41.
113. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*, 2004; **291**: 2367-75.
114. Jensen P and Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2008; **9**: 352-5.
115. Huang CS, et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 2003; **108**: 136-8.
116. O'Riordan JI, et al. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *Eur J Neurol*, 1998; **5**: 137-142.
117. Younger DS and Raksadawan N. Medical therapies in myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am*, 2001; **11**: 329-36.
118. Chaudhuri A and Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*, 2009; **102**: 97-107.
119. Kuks JBM and Oosterhuis HJG. Clinical presentation of myasthenia gravis., in *neurology: myasthenia gravis and related disorders*, H.J. Kaminski, Editor. 2003, Humana Press Inc: NJ. 93-114.
120. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 2004; **24**(1): 17-20.
121. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol*, 2004; **24**: 75-81.
122. Watanabe A, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; **127**: 868-76.
123. Berrouschot J, et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*, 1997; **25**(7): 1228-35.
124. Cohen MS and Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci*, 1981; **377**: 670-7.
125. Thomas C.E, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 1997; **48**: 1253-60.
126. Gracey DR, et al. Postoperative respiratory care after transsternal thymectomy in myasthenia gravis. A 3-year experience in 53 patients. *Chest*, 1984; **86**: 67-71.
127. Leventhal SR, Orkin FK, and Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology*, 1980; **53**: 26-30.
128. Walker MB. Case showing the Effect of Prostigmin on Myasthenia Gravis. *Proc R Soc Med*, 1935; **28**: 759-61.
129. Jani-Acsadi A and Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*, 2007; **261**: 127-33.
130. 吉田成利,他. 重症筋無力症に対するプレドニゾロン併用胸腺摘除術における術後呼吸不全の予測. *日本呼吸器外科学会雑誌*, 1997; **11**: 136-143.
131. 足立正光,他. 重症筋無力症患者における術後人工呼吸の必要性予測 23 症例の検討. *麻酔*, 1990; **39**: 1484-1490.
132. 木村基信, 加藤洋子, 杠英樹. 重症筋無力症患者における術後呼吸管理の必要性の予測のためのスコアシステム. *ICUとCCU*, 1985; **9**: 235-241.
133. Gorback MS, Moon RE, and Massey JM. Extubation after transsternal thymectomy for myasthenia gravis: a prospective analysis. *South Med J*, 1991; **84**: 701-6.
134. Mori T, et al. Changes in respiratory condition after thymectomy for patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; **9**: 93-7.
135. Rabinstein, A.A. and N. Mueller-Kronast, *Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis*. *Neurocrit Care*, 2005. **3**(3): p. 213-5.

136. Blot F and Melot C. Indications, timing, and techniques of tracheostomy in 152 French ICUs. *Chest*, 2005;**127**: 1347-52.
137. Durbin CG, Jr. Tracheostomy: why, when, and how? *Respir Care*, 2010; **55**: 1056-68.
138. MacIntyre NR, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*, 2001; **120(6 Suppl)**: 375S-95S.
139. 森 毅, 他. 胸腺摘出後, 気管切開に関連した創感染を生じた重症筋無力症の 2 例. *日本呼吸器外科学会雑誌*, 2004; **18**: 670-675.
140. Bacchetta MD, et al. Comparison of open versus bedside percutaneous dilatational tracheostomy in the cardiothoracic surgical patient: outcomes and financial analysis. *Ann Thorac Surg*, 2005; **79**: 1879-85.
141. Byhahn C, et al. Early percutaneous tracheostomy after median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; **120**: 329-34.
142. Curtis JJ, et al. Tracheostomy: a risk factor for mediastinitis after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 2001; **72**: 731-4.
143. Force SD, et al. Incidence of deep sternal wound infections after tracheostomy in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*, 2005; **80**: 618-21; discussion 621-2.
144. Grmoljez PF, et al. Major complications of median sternotomy. *The American Journal of Surgery*, 1975; **130**: 679-681.
145. Hubner N, et al. Percutaneous dilatational tracheostomy done early after cardiac surgery--outcome and incidence of mediastinitis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; **46**: 89-92.
146. Patel A, Swan P, Dunning J. Does a percutaneous tracheostomy have a lower incidence of complications compared to an open surgical technique? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2005; **4**: 563-8.
147. Stamenkovic SA, et al. Is early tracheostomy safe in cardiac patients with median sternotomy incisions? *Ann Thorac Surg*, 2000; **69**: 1152-4.
148. Wagner F, et al. Percutaneous dilatational tracheostomy: results and long-term outcome of critically ill patients following cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; **46**: 352-6.
149. Agarwal R, Reddy C, and Gupta D. Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature. *Emerg Med J*, 2006; **23**: e6.
150. Seneviratne J, et al. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol*, 2008. **65**: 54-8.
151. Seneviratne J, et al. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol*, 2008; **65**: 929-33.
152. 田上 恵. *最新麻酔科学*. 1995; 26-532.
153. 福島和昭. *筋弛緩薬の臨床*. 1987; 107-118.
154. 阿部修治, 他. 重症筋無力症胸腺摘出術におけるプロポフォールと胸部硬膜外麻酔の有用性. *麻酔*, 2001; **50**: 1217-1220.