

重症筋無力症外科治療のガイドライン（改定案）

重症筋無力症(MG)に対する外科治療(胸腺摘出術)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(胸腺摘出術)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。

（改訂）重症筋無力症ガイドライン（序言）

横井執筆予定

検討項目

- 1 重症筋無力症(MG)の病態と胸腺摘出術
 - 1.1 病態とサブグループ
 - 1.2 胸腺摘出術
 - (a) 有用性
 - (b) 有害性
 - (c) 胸腺摘出術範囲
 - (d) アプローチ
 - 1.3 手術適応
 - 1.4 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 治療薬と治療法
 - 2.1 抗コリンエステラーゼ薬
 - (a) 術前内服
 - (b) 術後内服
 - 2.2 ステロイド薬
 - (a) 胸腺摘出術と導入の時期
 - (b) 術前内服
 - (c) 周術期ステロイドカバー
 - (d) 術後内服
 - (e) ステロイドパルス療法
 - 2.3 免疫抑制剤
 - (a) タクロリムス
 - (b) サイクロスポリン
 - (c) その他の免疫抑制剤
 - 2.4 血液浄化療法
 - 2.5 免疫グロブリン大量療法
- 3 周術期の呼吸管理と MG 急性増悪(クリーゼ)の治療
 - 3.1 術後 MG 急性増悪
 - (a) 発生頻度
 - (b) クリーゼの要因と危険因子
 - (c) 筋無力症クリーゼとコリン作動性クリーゼ
 - (d) 治療法と予防
 - 3.2 術後 MG 急性増悪に対する呼吸管理
 - (a) 人工呼吸器管理の適応
 - (b) 非侵襲的陽圧換気法 (NIPPV)
- 4 周術期の感染管理と除痛・鎮静
 - 4.1 感染管理
 - 4.2 疼痛管理・鎮静

付表

- 1 Osserman 分類、MGFA 分類
- 2 QMG スコア
- 3 MG-ADL
- 4 MG 禁忌薬剤

1. 重症筋無力症(MG)の病態と胸腺摘出術

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)またはシナプス後膜に存在するアセチルコリンと機能的に関与する分子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2014年に日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本小児神経学会の4学会と厚生労働省難治性疾患克服事業『免疫性神経疾患に関する調査研究班』の合同により改訂されガイドラインとして提唱されている[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(付表1-3)。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(MGの約80%)、健常者より検出されることは稀である。またその絶対値はMGの重症度を反映するものではなく、胸腺腫患者の一部にMGの症状が無くても抗AChR抗体陽性例が存在する[5]。またMGのうち血清学的サブグループ分抗Muscle-specific kinase(MuSK)抗体陽性4%、抗Low density lipoprotein receptor-related protein 4(Lrp4)抗体陽性2%、また5%は全ての抗体が陰性のsero-negative MG(SNMG)である[4]。

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]。

抗MuSK抗体陽性MGでは胸腺に病理学的な変化を伴うことはまれであり、胸腺摘出術の積極的な対象とされていない。抗AChR抗体は抗MuSK抗体と共存することは希である。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、胸腺摘出術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1-7のサブグループに区分して検討される。小児MGは別に分類(8)する。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]。

重症筋無力症分類

分類	タイプ	サブタイプ	番号
臨床・病理学的分類	胸腺腫MG(Thymomatous MG)		1
	非胸腺腫MG(Non-thymomatous MG)	早期発症(Early onset MG)	2
		後期発症(Late onset MG)	3
血清学的分類	抗AChR抗体陽性MG		
	抗MuSK抗体陽性MG(Anti MuSK MG)		4
	抗Lrp4抗体陽性MG(Anti Lrp4 MG)		5
	抗体陰性(Sero-negative MG)		6
臨床症状・重症度分類[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)		1-6
	小児MG(Juvenile MG)		8

1-2 胸腺摘出術

MG に対する胸腺摘出術は、Sauerbruch(1912年)及び、Blalock(1944年)の胸腺摘出術後に MG 症状が改善したという報告に始まるものである[6-8]。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[9-17]。胸腺摘出術と 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。胸腺摘出術は効果の発現に 6 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出術が求められる。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。

(a) 胸腺摘出術の有効性

胸腺摘出術と非手術を比較した最初のメタ・アナリシスは米国神経学会による 21 のコホート研究 (患者数 8500 人) に基づくものである[20]。その後も多くのメタ・アナリシスが報告されている[21-26]。最も多くの 27 研究 (患者数 10140 人) を検討したメタ・アナリシスでは胸腺摘出術群の remission は 31% で非手術群の 15% より有意に良好でオッズ比 2.44 倍であった[25]。その他のメタ・アナリシスも概ね同等の結果であり、非胸腺腫 MG の治療手段として胸腺摘出術が有効としている。臨床的には胸腺摘出術は MG の寛解・改善の可能性を高める一つのオプションであり、薬物治療単独より有効であるとして推奨している[20-26]。

非胸腺腫 MG 患者に対する胸腺摘出術の効果に関するランダム化比較試験 (MGTX study) が、National Institute of Health (NIH) により行われその成績が報告された[27]。その結果非胸腺腫 MG 患者 (MGFA クラス II-IV) に対し 3 年後の評価で time-weighted average Quantitative Myasthenia Gravis score で有意に胸腺摘出術群が良好なスコア (6.15 vs. 8.99, $P < 0.001$) を示し、隔日投与 prednisone 量で有意に胸腺摘出術群が少ない (44 mg vs. 60 mg, $P < 0.001$)、azathioprine 投与は有意に胸腺摘出術群が少ない (17% vs. 48%, $P < 0.001$)、入院を要する増悪は有意に胸腺摘出術群が少なかった (9% vs. 37%, $P < 0.001$)。また治療関連合併症は同等で、治療関連の症状 ($P < 0.001$) や苦痛 ($P = 0.003$) は有意に胸腺摘出術群が少なかった。従って胸腺摘出術は MG の臨床症状を改善すると結論づけている。

(b) 胸腺摘出術の有害性

胸腺摘出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 [28]。胸腺摘出術に関連する合併症としては、クリ - ゼ (6%)、感染症 (11%)、反回神経・横隔神経損傷 (2%) などがある [29,30]。2015年の胸部外科学会年次報告による我が国の胸腺摘出術による手術死亡率は 0.6% であった [31]。

(c) 胸腺摘出術の範囲

胸腺摘出術の範囲に関しては、MGFA (2000 年) から術式及び摘出範囲に基づいた分類が提示されているが [3,30]、拡大胸腺摘出術 (extended thymectomy) が最も汎用されている手技である [19,32]。摘出範囲として最も広いものは頸部脂肪組織も広範囲に摘出する maximal thymectomy である [33]。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 [32,34]。

(d) アプローチ

近年低侵襲手術として胸腔鏡下の拡大胸腺摘出術[34,35]やロボット支援(下)手術[37]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。低侵襲手術の定義および指針は ITMIG ワーキンググループより報告されている[38]。アプローチは頸部、胸腔鏡、剣状突起下、ロボットなど多彩であるが rib spreading や胸骨切開を行わないこととし、かなりの部分はモニター下に行うとしている。非胸腺腫合併 MG に対する 6 研究のメタ・アナリシスでは出血量、在院期間で有意に胸腔鏡が優れており、同等の寛解率であった[39]。また胸腺腫 MG を含めた 8 研究のメタ・アナリシスでも在院期間、集中治療管理期間、症状改善において有意に胸腔鏡が優れていた[39]。23 研究を検討したメタ・アナリシスでは胸腔鏡手術群で有意に出血量、肺感染症、在院日数が少なく、手術時間は長かったが、complete stable remission rates は同等であったため胸腔鏡手術は開胸手術と同等の効果があると結論付けている[40]。胸腔鏡手術とロボット支援(下)手術を比較した 4 研究のメタ・アナリシスでは両者で conversion rate、在院期間、術後肺炎発生率で有意差はなく、手術時間で有意にロボット支援(下)手術が長かったとしている[41]。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全摘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 手術適応

多くの非胸腺腫合併 MG に対する研究は後ろ向きの case control study であり、質の高いエビデンスはなかったが、米国神経学会のメタ・アナリシスを含む 7 研究が報告されている。2013 年の Cochrane library からの review[42]でも有効であると結論づけている。また NIH からの無作為ランダム化比較試験により胸腺摘出術の有効性が明らかとなった[27]。MG 各分類別の手術適応について以下に記す。

1 胸腺腫 MG

胸腺腫に対する治療として胸腺摘出術が行われる。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[19,43]。後ろ向きの case control study から多変量解析では胸腺腫合併は有意に complete stable remission rates が低いとする報告がある[44,45]。また MG を伴わない胸腺腫に対して胸腺摘出術後に MG を発症する postthymectomy MG も報告されている[46]。

非胸腺腫 MG (抗 AChR 抗体陽性)

早期発症(Early onset MG)と後期発症(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[1,4,47]。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。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、後期発症 MG のうち 65 歳以上の発症例は老齡発症 MG(elderly-onset MG)と呼ばれている[48,49]。

2 早期発症型 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。発症から胸腺摘出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、積極的に胸腺摘出術が勧められている[1,4,19]。米国神経学会(AAN)や欧州神経学会(EFNS)ガイドラインでも早期の胸腺摘出術を推奨している[50,51]

3 後期発症型 MG：全身型

近年、後期発症の MG の増加が報告されており、重要な課題である[44,45]。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[48]、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。胸腺摘出術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出術を勧める報告もある[48]。一方で、高齢者に対する胸腺摘出術の有用性を指摘する報告もあり[52-57]、高齢発症例においても胸腺摘出術は治療法の一つとなり得るが、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[47]。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得る。全身型 MG で抗 AChR 抗体陽性かつ 50 歳から 65 歳までに発症した後期発症型の患者では胸腺摘出術を考慮しても良いとしている[27]。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[47]。AAN ガイドラインでも 60-65 歳までの比較的若い高齢者で画像上胸腺過形成が疑われる場合を除き胸腺摘出術は推奨しないとしている[51]。

抗 AChR 抗体陰性 MG

抗 AChR 抗体陰性 MG は、血清学的に抗 MuSK 抗体陽性 MG (Anti MuSK MG)、抗 Lrp4MG 抗体陽性 MG (Anti Lrp4MG)、いずれもが陰性の MG に分類される[4]。また Titin, Ryanodine receptor, kv1.4 等の neuromuscular junction proteins に対する抗体と MG との関連も報告されている[27]。

4 Anti MuSK MG

Anti MuSK MG の病理学的な特徴は、胸腺腫の合併が希であり、抗 AChR 抗体とは共存しないことである。また胸腺過形成の比率も低いことである[4]。Anti MuSK MG においては、胸腺摘出術による 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[4,10,51]。

5 Anti Lrp4MG

MuSK は 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[1]。Lrp4 に対する自己抗体が本邦より報告され[56]、新たなサブタイプとして認識されている[4]。Anti Lrp4MG も Anti MuSK MG 同様に 2/3 の患者で胸腺は atrophy または正常であり胸腺摘出術は推奨されない[51]。

6 抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体陰性 MG および抗 Lrp4 抗体陰性 MG (Sero-negative MG : SNMG)

抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体および抗 Lrp4 抗体が陰性の MG については、これらの微量の抗体または低親和性抗体および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[58]。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、胸腺摘出術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、胸腺摘出術の適応であるとの報告がある[59,60]。

7 眼筋型 MG

早期発症型 MG で眼筋型のもは 11-28%に自然寛解例があり、内科的治療が中心となる[61]。摘出術の有効性については相反する結果が報告されており[19,62-64]、EFNS/ENS ガイドラインでもステロ

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、神経生理学的に全身型移行するリスクが高い場合に胸腺摘出術を考慮するとしている[65]。

8 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、胸腺摘出術は MG の寛解に影響を及ぼさない[66]。それに比し、12 歳以降の発症例では、胸腺摘出術例の寛解率が非摘出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出術を勧める意見もある[67]。AAN ガイドラインでも思春期前の抗 AChR 抗体陽性小児で、内科的治療に抵抗性や副作用を避けるために胸腺摘出を考慮してもよいとしている[51]。18 歳未満の年少者 MG を検討した 16 研究のメタ・アナリシス[68]は術後の年少者 MG 重症度は 77%に改善が認められ、術後合併症もまれであることが示されたが、胸腺摘出術と非摘出術の比較研究が少なく power は弱いとしている。また小児の胸腔鏡手術はすべての胸腺を摘出するのに不十分かもしれないとしている。

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出術は可能であり、呼吸状態が悪いただけでは胸腺摘出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[28]。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 治療薬と治療法

重症筋無力症の外科治療周術期には重篤な合併症が発生する危険性があるが、周術期管理に関しては高いエビデンスがないため、各施設毎に神経内科・麻酔科との十分な連携が必要である。必要と思われる治療法・周術期管理について、参考となる方法を示したがエビデンスのない領域であり、具体的方法は各施設の方針に委ねられる。

MG 治療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が、近年は重症症例に対して血液浄化療法と免疫グロブリン大量療法が行われるようになってきた。薬物療法は周術期の病勢のコントロールにも重要であるが、周術期における MG 治療薬が MG の長期成績に与える影響については明らかでない。ここでは周術期に使用される頻度が高い薬剤を中心に述べる。

2-1 抗コリンエステラーゼ薬（抗 ChE 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[69,70]。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[59]。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[70]。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 ChE 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のため、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[50]。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) 術前内服

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、流涎が、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、手術の直前には休薬が検討される[71]。術当日の朝から抗 ChE 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[71]。

b) 術後内服

術後の抗 ChE 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薬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[72,73]。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[72,73]。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 ChE 薬に対する感受性が改善しうることを報告している[72]。

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 1 選択薬であり[50,75]、有効性については多くの報告がある[75-77]。抗 ChE 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。EFNS のガイドラインでも、免疫調節療法の第 1 選択薬として推奨されている[50]。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) では、胸腺摘出術前の第 1 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た。一方で約 40%の施設では、胸腺摘出術前には第 1 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[78]。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[80,81]。

エビデンスのレベル

ステロイド薬の内服治療により 70-80%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[50]。

a) 胸腺摘出術とステロイド導入時期

胸腺摘出術後にその効果が発現するまでに 6 カ月から数年を要する[19,20]。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出術が一般に施行されている。また、臨床的に抗 ChE 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[72,82-84]。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[85-87]。胸腺摘出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[50,82]。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[50,72,82]。

b) 術前内服

ステロイドは免疫調節療法としての第1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[88,89]、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[48]。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[90-92]。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[93]。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。胸腺摘出術ではプレドニンの内服が25mg/日以上の場合は術前に減量を考慮すべきとする意見もある[72]。一方で術前ステロイド使用群の方が合併症が少ないとの報告もある[94]。

c) 周術期ステロイドカバー

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[95,96]。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[97-99]。胸腺摘出術においても、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[72]。

d) 術後内服

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[72]。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クリーゼを併発した場合に用いられる事も多い[72]。通常メチルプレドニゾン 1000mg/日点滴静注 3日間を1サイクルとして1-3サイクルを行う療法である[100,101]。長期効果は不明であるが[76]、急性増悪を生じていない胸腺摘出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[102]。プラセボとの二重盲検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%、効果持続期間は平均8週間(4-14週間)であったとされている[101]。ただし初期増悪を生じることがあるため注意を要する[2,76]。

2-3 免疫抑制剤

免疫抑制剤をステロイドと併用することで、ステロイド単独よりも症状の改善、有害事象の軽減が期待できるため[1]、治療早期から積極的に使用されている[103]。しかしながら、国内外では保険収載の有無により選択される順位は異なる。国内ではカルシニューリン阻害剤であるタクロリムス及びサイクロスポリンのMGに対する有用性がそれぞれRCT含めて報告されており[104-108]、推奨されている[109]。ただし、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。また、両者を比較したRCTはない。

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いる [110]。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 [105,110,111]。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 [112,113]。胸腺摘出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 [110]、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ため、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 [50]。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) その他の薬剤

他の免疫抑制剤として本邦保険適応外ではあるが、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 4-12 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 [114]。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 [50]、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、リツキシマブ、メソトレキセートが海外では使用されているがその使用は限定的である。 [1,2,50,115] また、抗補体モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブ (商品名ソリリス) は難治性 MG に対する多施設共同試験である REGAIN 試験 [116] およびその継続試験にて有効性、持続性が確認され、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合の全身型 MG に対して保険適応が承認された。しかし、髄膜炎菌感染症の発症リスクが高まること等の合併症があるため”ソリリス使用時の注意・対応事項“が策定されており、十分に慎重に使用すべき薬剤である。

2-4 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、重症例の胸腺摘出術前に適応される [50]。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 (immune absorption: IA) や血漿交換 (plasma exchange; PLEX) 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 55%-100%と述べられている [117,118]。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、抗体の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[119,120]。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[50]。Nagayasuらは、胸腺摘出術症例において術前血液浄化療法施行例と非施行例の比較を行い、施行例に術後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[121]。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[50]。ただし、効果は一時的であること、免疫機能低下による感染症、手技による合併症に留意が必要である[122]。

2-5 免疫グロブリン大量療法(IVIg; intravenous immunoglobulin)

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[123-125]。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[126,127]。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)で最高となったこと、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[128]。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[124]。投与は簡便ではあるが、血液浄化療法と同様に効果は一時的である[122]。IVIgと血液浄化療法の有効性は同等とされるため、使い分けは個々の症例や各施設の経験に委ねられる[1,129]。

以下に主な手術合併症である術後MG急性増悪と感染症の対応、更には疼痛管理・鎮静について記載する。

3. 周術期の呼吸管理とMG急性増悪(クリーゼ)の治療

3-1 術後MG急性増悪(POMC; postoperative myasthenic crisis)

外科治療はMG急性増悪の要因と考えられており、胸腺摘出術においても術後早期よりMG症状の増悪をきたすことがある[130,131]。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[132]、速やかな呼吸管理、薬物治療を含めた集中治療を要する[1,51]。

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患者にとって外科治療はクリーゼ発症の要因とされ、その発生頻度は10-20%程度との報告がある[133,134]。しかしながら、胸腺摘出術後のクリーゼ発生率に関しては報告により差が大きく、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[20,135,136]。

b) 術後クリーゼの要因と危険因子

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[137-139]。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(2.0L以下)、BMI、肺合併切除、発症時期、MG進行度、胸腺腫の進行度等が指摘されている[140-143]。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[140,143]。

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ChE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(テンシロン)テスト等が必要となることがある[144]。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ChE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。

d) 術後クリーゼ予防と治療

術前治療としてとしてPLEXとIVIgを比較した報告はあるが[146]、予防としてエビデンスのある治療は無い。術後クリーゼ発症時治療(前記2参照)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、IVIg治療が用いられている[1,51]。

3-2 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悪である。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の鑑別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[72]。人工呼吸器離脱時には抗ChE薬は半量より再開する。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。

a) 人工呼吸器管理の適応

気管内挿管の目安として、肺活量が体重あたり20-15ml/kg未滿を指標とする報告がある[132]。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[132]。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。抗ChE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ChE薬に対する感受性が改善しうることが示されている[74]。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。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が[146-148]、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。但し胸骨縦切開施行例の場合に気管切開部は正中切開創に近く、縦隔炎の併発が懸念される。創部のドレーピングにより気管切開部と正中切開創を隔てることで感染リスクを減少させる工夫もあるが、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。

b) 非侵襲的陽圧換気法 ; 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]。NIPPVにより気管内挿管を回避され、肺合併症の低下、ICU滞在期間が短縮された報告がある。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ず)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[151,152]、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[150,151]。そのため、神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドラインでは重症筋無力症クリーゼにおいて、挿管下の呼吸管理を回避するためにNIPPVの使用が有効である(グレードC1)としている[153]。

4. 周術期の感染・疼痛管理・鎮静

4-1 感染管理

MG 合併例の外科手術においては、肺炎、敗血症、術後出血といった感染症を含む術後合併症リスクは高まる[154]。

胸腺摘出術後の感染管理は、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出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。抗生物質の使用にあたってはMG症状の悪化の可能性があるので十分な注意が必要である。アミノグリコシド系、ポリペプチド系およびキノロン系抗生剤[1,2,116]、およびマクロライド系抗生剤[1,2]は、MG症状を悪化する薬剤とされる(付表4参照)。

4-2 疼痛管理と鎮静

a) 疼痛管理

疼痛のコントロールに関しては、基本的には他の呼吸器外科手術と同様である。NSAID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[72,73]。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[72,73]。

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[72]。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塩酸ヒドロキシジン(アタラックスP)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[72,73]。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[130,131]。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 4 参照)

付表 1

<Osserman 分類>

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）

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

B 型：中等全身型(moderate generalized)

A 型より重症で抗コリンエステラーゼ薬に対反応は不十分である。ただしクリーゼには至っていない。

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

型：後期重症型(late severe)

型または 型で発症し、2 年以内に 型にいたるもの

<Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 分類>

Class 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 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。

a 四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。

b 四肢・体軸 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。

Class 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。

a 四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。

b 四肢・体軸 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。

Class 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。

a 四肢・体軸 > 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。

b 四肢・体軸 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下。

Class 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 b 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		正常閉眼できる	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	1-9	
座位で右上肢挙上(90°)(秒)		240	90-239	10-89	0-9	
座位で左上肢挙上(90°)(秒)		240	90-239	10-89	0-9	
予測肺活量(%VC)		80	65-79	50-64	<50	
握力(kg)	右 (利き手)	男性	45	15-44	5-14	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 4

<禁忌・慎重投与とされている主な薬剤>

参考資料

1. 重症筋無力症診療ガイドライン2014 (日本神経学会)
2. A list of these agents is available on the Myasthenia Gravis Foundation of America website <http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=vBhcG7LR1R1%3d&tabid=318>

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>

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

<抗てんかん剤>

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

抗パーキンソン薬：抗コリン作用

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

泌尿生殖器官、肛門用薬：抗コリン作用

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

不整脈用剤

- ・プロカインアミド (アミサリン)

骨格筋弛緩薬

子宮運動抑制剤

- ・硫酸マグネシウム・ブドウ糖注射液 (マグネゾール)
〔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り〕

その他の薬剤

- ・ヨウ化イソプロパミド含有製剤 (ダンリッチカプセル)
〔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

マクロライド系抗生物質

バルビツール系静脈麻酔薬：

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

抗不整脈薬：

・ジゾピラミドリン酸塩（リスモダン）

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. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016; 29 :2570-2581
2. 重症筋無力症 ガイドライン 2014 南江堂
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. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14:1023-36.
5. Nakajima J, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1510-5
6. 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.
7. Sauerbruch EF. *Mitteilungen aus dem Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1913; 25:746.
8. Schumacher E and Roth J. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. *Mitt Grenzgeb Med Chir*, 1912; 25: 746-765.
9. 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.
10. 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.
11. Morgenthaler TI, et al. Thymoma. *Mayo Clin Proc*, 1993; 68: 1110-23.
12. Mygland A, et al. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol*, 2000; 57: 527-31.
13. Scadding GK, et al. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology. *Neurology*, 1981; 31: 935-43.
14. Scarpino S, et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol*, 2007; 149: 504-12.
15. Schluep M, et al. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. *Annals of Neurology*, 1987; 22: 212-22.
16. Strobel P, et al. Selective loss of regulatory T cells in thymomas. *Annals of Neurology*, 2004; 56: 901-4.
17. Okumura, M., et al., Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today*, 2010; 40: 102-7.
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. 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.
21. Ng JK, Ng CS, Underwood MJ, Lau KK. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18:376-80.
22. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18:381-9.
23. Luo Y, Pan DJ, Chen FF, Zhu MH, Wang J, Zhang M. Effectiveness of thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis: a systematic review. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2014;34:942-949.
24. Mao Z, Hu X, Lu Z, Hackett ML. Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48:18-24.
25. Taioli E, Paschal PK, Liu B, Kaufman AJ, Flores RM. Comparison of Conservative Treatment and Thymectomy on Myasthenia Gravis Outcome. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:1805-1813.

26. Cataneo AJM, Felisberto G Jr, Cataneo DC. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 25;13:99.
27. Wolfe GI, et al.; MGTX Study Group Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:511-22.
28. Bulkley GB, et al. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg,* 1997; 226: 324-34; discussion 334-5.
29. Mack MJ. Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am,* 2001; 11: 389-405.
30. Sonett JR and Jaretzki A. 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci,* 2008; 1132: 315-28.
31. Masuda M, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2018;66:581-615
32. 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.
33. de Perrot M, McRae K. Evidence for thymectomy in myasthenia gravis: Getting stronger? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154:314-316.
34. Nakajima J, Okumura M, Yano M, Date H, Onuki T, Haniuda M, Sano Y; Japanese Association for Research of Thymus. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:1510-5.
35. Pompeo E, et al. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg,* 2009; 36: 164-9.
36. 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.
37. Rückert JC, Ismail M, Swierzy M, Sobel H, Rogalla P, Meisel A, Wernecke KD, Rückert RI, Müller JM. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:329-35.
38. Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6:S1739-42.
39. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 ;12:40-6
40. Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis. *Asian J Endosc Surg.* 2016;9:285-294.
41. Fok M, Bashir M, Harky A, Sladden D, DiMartino M, Elsyed H, Howard C, Knipe M, Shackcloth MJ. Video-Assisted Thoracoscopic Versus Robotic-Assisted Thoracoscopic Thymectomy: Systematic Review and Meta-analysis. *Innovations (Phila).* 2017;12:259-264.
42. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD008111.
43. 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.
44. Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, Raimondi P, Lee DS, Wolf A, Lajam F, Bhora F, Flores RM. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Complete Stable Remission and Associated Prognostic Factors in Over 1000 Cases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;28:561-568.
45. Bak V, Spalek P, Rajcok M, Danihel L, Schnorrer M. Importance of thymectomy and prognostic factors in the complex treatment of myasthenia gravis. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117:195-200.
46. J.B. Fershtand, R.R. Show. Malignant tumor of the thymus gland, myasthenia gravis after removal. *Ann Intern Med* 1951;34 :1025-1035
47. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology.* 2009;73:150-1.
48. Evoli A, et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc,* 2000; 48: 1442-8.
49. 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.

50. Skeie GO, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 2010; 17: 893-902.
51. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87:419-25.
52. Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*, 1990; 40: 1828-9.
53. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1132: 238-43.
54. Matsuzaki Y, et al. Influence of age on extended thymectomy as a treatment for myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 4: 192-5.
55. Monden Y, et al. Myasthenia gravis in elderly patients. *Ann Thorac Surg*, 1985; 39: 433-6.
56. Tsuchida M, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*, 1999; 67: 1563-7.
57. Higuchi O, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 2011; 69: 418-22.
58. Leite MI, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*, 2008; 131: 1940-52.
59. Leite MI, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Annals of Neurology*, 2005; 57: 444-8.
60. Hayashi A, et al. Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK autoantibody-negative myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*, 2007; 189: 163-8.
61. Evoli A, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 2001; 11: 208-16.
62. Nakamura H, et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 371-5.
63. Schumm F, et al. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985; 48: 332-7.
64. Sommer N, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 62: 156-62.
65. Kerty E, Elsaï A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014 ;21:687-93
66. Rodriguez M, et al. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Annals of Neurology*, 1983; 13: 504-10.
67. Andrews PI, et al. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology*, 1994; 44: 1208-14.
68. Madenci AL, Li GZ, Weil BR, Zurakowski D, Kang PB, Weldon CB. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2017;33:683-69
69. 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.
70. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol*, 2003; 23: 191-8.
71. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 11: 47-53.
72. 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.
73. 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.
74. Munsat TL. Anticholinesterase abuse in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*, 1984; 64: 5-10.
75. Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; 10: 1329-42.
76. Cosi V, et al. Effectiveness of steroid treatment in myasthenia gravis: a retrospective study. *Acta Neurol Scand*, 1991; 84: 33-9.

77. Pascuzzi JM, Coslett HB, and Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Annals of Neurology*, 1984; 15: 291-8.
78. Warmolts JR, Engel WK, and Whitaker JN. Alternate-day prednisone in a patient with myasthenia gravis. *Lancet*, 1970; 296: 1198-9.
79. 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
80. Huang CS, et al. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 2005; 112: 108-14.
81. Nagane Y, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 2011; 65: 16-22.
82. Endo S, et al. Experience with programmed steroid treatment with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*, 2004; 77: 1745-50.
83. Mann JD, Johns TR, and Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology*, 1976; 26: 729-40.
84. Yamaguchi Y, et al. Favorable results of thymectomy combined with prednisolone alternate-day administration in myasthenia gravis. *Jpn J Surg*, 1987; 17: 14-20.
85. 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.
86. Evoli A, et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 1992; 32: 37-43.
87. 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>.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Jenkins RB. Treatment of myasthenia gravis with prednisone. *Lancet*, 1972; 299: 765-7.
92. 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.
93. Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J*, 2004; 97: 555-8.
94. Zielinski M, et al. Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 407-411
95. Nicholson G, Burrin JM, Hall GM. Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia*, 1998; 53: 1091-104.
96. Tasch MD. Corticosteroids and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002; 15: 377-81.
97. Coursin DB and Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, 2002; 287: 236-40.
98. Marik PE and Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg*, 2008; 143: 1222-6.
99. Yong SL, et al. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4):CD005367.
100. Arsura E, et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 1985; 42: 1149-53.
101. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand*, 1998; 97: 370-3.
102. 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.
103. Nagane Y, Suzuki S, Factors associated with response to calcineurin inhibitors in MG Muscle Nerve 2010;41:212-8
104. Ciafaloni E, et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology*, 2000; 55: 448-50.
105. Evoli A, et al. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve*, 2002; 25: 111-4.

106. 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.
107. Tindall RS, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 1993; 681: 539-51.
108. 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.
109. Hiroaki Yoshikawa, Takahiro Kiuchi, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:970-7.
110. Ponseti JM, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1132: 254-63.
111. 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.
112. 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.
113. Takamori M, et al. Anti-ryanodine receptor antibodies and FK506 in myasthenia gravis. *Neurology*, 2004; 62: 1894-6.
114. 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.
115. Drachman DB, et al. Myasthenia Gravis *Semin Neurol* 2016; 36: 419-424
116. Howard JF Jr, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 976-986.
117. Munakata R, et al. The effect of combined therapy with immunoabsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 2002; 48: 115-7.
118. Newsom-Davis J, et al. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet*, 1979; 313: 464-8.
119. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(4):CD002275.
120. Gajdos ., et al. [Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study]. *Presse Med*, 1983; 12: 939-42.
121. 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.
122. 松尾秀憲 血液浄化法と免疫グロブリン *臨床神経* 2012 ; 52 ; 1051-1052
123. Arsura EL, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med*, 1986; 146: 1365-8.
124. 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.
125. Zinman L, Ng E, and Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2007; 68: 837-41.
126. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*, 2004; 291: 2367-75.
127. Jensen P and Brill 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.
128. Huang CS, et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 2003;108: 136-8.
129. Barth D, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76: 2017-2023
130. O'Riordan JJ, 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.
131. Younger DS and Raksadawan N. Medical therapies in myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am*, 2001;11: 329-36.
132. Chaudhuri A and Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*, 2009;102: 97-107.
133. 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.

134. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 2004;24(1): 17-20.
135. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol*, 2004; 24: 75-81.
136. 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.
137. Berrouschot J, et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*, 1997;25(7): 1228-35.
138. 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.
139. Thomas C.E, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 1997; 48: 1253-60.
140. Leuzzi G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45:e76-88
141. Ando T, et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:705-9
142. Xue L, et al. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy for thymoma patients with myasthenia gravis *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:692-697
143. T kanai, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis *Ann Neurol*. 2017;82:841-849
144. Walker MB. Case showing the Effect of Prostigmin on Myasthenia Gravis. *Proc R Soc Med*, 1935; 28: 759-61.
145. Alipour-Faz A, et al. A comparison between IVIG and plasma exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg*. 2017;117:245-249
146. Blot F and Melot C. Indications, timing, and techniques of tracheostomy in 152 French ICUs. *Chest*, 2005;127: 1347-52.
147. Durbin CG, Jr. Tracheostomy: why, when, and how? *Respir Care*, 2010; 55: 1056-68.
148. 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.
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. Rabinstein, A.A. and N. Mueller-Kronast, *Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis*.
152. Seneviratne J, et al. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol*, 2008; 65: 929-33.
153. 日本リハビリテーション医学会 神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン 2014; 111
154. Chang YW, et al. Outcomes after major surgery in patients with myasthenia gravis: A nationwide matched cohort study *PLoS One*. 2017;12:e01804