

＜シンポジウム(4)-10-1＞MG治療の現状を知り、今後を考える

重症筋無力症 (MG) 患者の health-related quality of life (QOL) の 現状と治療への提言

長根百合子¹⁾

要旨：高用量経口ステロイド療法は全身型MGの生命予後をいちじるしく改善し、1970～80年代以降、胸腺摘除とともに治療のスタンダードとして普及した。しかし、その後もMGの完全寛解率に大きな改善はなく、患者の多くは長期のステロイド内服を余儀なくされた。現実には、不十分な症状改善や不十分なステロイド減量により、QOLが阻害されたままの患者が少なくないことが明らかになっている。これまでMG患者の多数例・多施設での系統的臨床解析は少ない。われわれは2010年、2012年に多施設共同調査をおこない、国内11施設のMG連続640例、2年間追跡282例について詳細、多岐にわたるデータをえた。MG患者の現状、QOL改善・悪化に関連する因子、推奨される治療目標について紹介する。

(臨床神経 2013;53:1299-1302)

Key words：重症筋無力症，コホート研究，横断的研究，追跡調査，health-related quality of life

はじめに

全身型成人MGの長期完全寛解率は低いまま半世紀にわたり大きな改善はなく^{1)~3)}、不十分な改善状況や副腎皮質ステロイドの副作用のためhealth-related quality of life (QOL)が阻害されたままの患者は少なくない^{3)~6)}。しかし、MG症状は正確な評価が難しく、多数例・多施設での系統的臨床解析が少ないため、データに基づいた問題意識の共有は不十分である。われわれは2010年に多施設共同調査をおこない、MG-QOL15日本語版(MG-QOL15-J)を作成、その信頼性、妥当性を検証し確立した⁵⁾。その際にえられた定量的横断的データの解析から、MG症状のコントロール不良、経口ステロイド量、抑うつがQOL阻害因子として抽出された⁵⁾。2012年、さらに大規模かつ詳細な共同調査をおこない、640例の横断的データと、282例の2年間追跡データをえた。この解析の結果明らかになったMG患者の現状、QOL改善・悪化に関連する因子、推奨される治療目標について述べる。

640例の横断的データ解析

国内11施設に通院中の既診断MG連続676例(2012年4～7月)のうち、同意の上、MG-QOL15-Jの回答がえられた640例を評価対象とした(Table 1)。エントリー時の重症度はMGFA quantitative MG score (QMG)⁷⁾とMG composite (MGC)⁸⁾、治療にともなう改善状況はMGFA postintervention status⁷⁾(MGFA-PS)、主観的QOLはMG-QOL15-J⁵⁾で評価した。

はじめにMG-QOL15-Jと各臨床パラメータとの単変量解析をおこなった。重症度ではQMG、MGCの両者、prednisolone (PSL)の内服量では調査時の投与量、最近1年間の投与総量がQOL不良と明らかな相関を示した。最重症時の状況、すなわちMGFA分類、球症状の有無も単変量ではQOL不良と相関した。MGFA-PSでは、完全寛解(Complete Stable Remission; CSR)、薬理的寛解(Pharmacologic Remission; PR)、軽微症状(Minimal Manifestations; MM)といった良好なカテゴリーがそれぞれ良好なQOLに相関した。われわれは2010年の多施設共同調査の結果から「MMでかつPSL服用量が5 mg/day以下」のカテゴリーにある患者では、CSRとほぼ同等の患者満足度がえられていることをみだし、「MM or better status with PSL ≤ 5 mg/day」が現実的な治療目標であることを提案している⁵⁾。MM or better status with PSL ≤ 5 mg/dayは、CSR、PR、MMよりもさらに強い相関を良好なQOLとの間に示した(coefficient -0.53, $p < 0.0001$)。一方、MMに到達できていないカテゴリー、Improved, Unchanged statusはQOL不良と相関した。今回、クッシング様容姿変化について定量的に評価し解析に加えた。定量的な評価には0～3点の4段階からなるクッシング様容姿評価指数を考案しもちいた。現在のクッシング様容姿指数はQOL不良と明らかな相関を示した。

単変量で有意性を示した上述の臨床パラメータをもちい、多変量解析すると、MGC ($p < 0.0001$ 、QMGの有意性は消失)、1年間の経口PSL総量 ($p = 0.0016$ 、調査時経口PSL量の有意性は消失)、クッシング様容姿指数 ($p = 0.0004$)が低QOLに、MM ($p = 0.0005$)、PR ($p = 0.0001$)とCSR ($p = 0.005$)

¹⁾ 総合花巻病院神経内科 [〒025-0075 岩手県花巻市花城町4-28]
(受付日：2013年6月1日)

Table 1 Patient background and correlations of clinical factors with the MG-QOL15 (Japanese version) (Pearson correlation or # Spearman rank correlation).

Clinical factor	Characteristics in patient sample (n = 640)	Correlation (95%CI)	P
Age (years)	57.6 ± 16.5	0.00 (-0.08~0.08)	0.478
Female [#]	n = 424 (66.3%)	0.11 (0.03~0.19)	0.003
Time since onset (years)	10.5 ± 9.8	0.00 (-0.08~0.08)	0.482
Age at onset (years)	47.1 ± 18.3	0.01 (-0.06~0.09)	0.36
Thymectomy [#]	n = 328 (51.3%)	0.04 (-0.04~0.12)	0.167
Thymoma [#]	n = 145 (22.7%)	0.05 (-0.04~0.15)	0.136
Current QMG	7.0 ± 5.2	0.57 (0.52~0.62)	<0.0001*
Current MG composite	5.2 ± 6.1	0.60 (0.54~0.64)	<0.0001*
Current MG-QOL 15-J	13.8 ± 12.6		
Current dose of PSL (mg/day)	4.4 ± 5.9	0.25 (0.18~0.33)	<0.0001*
Total dose of PSL during the last one year (mg)	1789.2 ± 1946.5	0.29 (0.21~0.37)	<0.0001*
MGFA classification [#] (Worst)	I/II/III/IV/V 151/255/138/38/58	0.25 (0.18~0.33)	<0.0001*
Bulbar symptoms [#] (Worst)	n = 319 (49.8%)	0.25 (0.18~0.33)	<0.0001*
QMG score at worst condition (n = 527)	13.1 ± 6.8	0.30 (0.22~0.38)	<0.0001
Maximum dose of PSL (mg/day)	21.5 ± 20.4	0.09 (0.01~0.16)	0.016
Calcineurin inhibitor use [#]	n = 312 (48.8%)	0.20 (0.13~0.27)	<0.0001
AChR-Ab-positivity [#]	n = 507 (79.2%)	-0.10 (-0.18~-0.02)	0.006
MuSK-Ab-positivity [#]	n = 12 (of 84 AChR Ab-negative patients)	0.05 (-0.06~0.17)	0.189
MGFA post-intervention status			
CSR [#]	n = 36 (5.6%)	-0.26 (-0.33~-0.18)	<0.0001*
PR [#]	n = 62 (9.7%)	-0.29 (-0.36~-0.22)	<0.0001*
MM [#]	n = 227 (35.5%)	-0.27 (-0.34~-0.20)	<0.0001*
I [#]	n = 228 (35.6%)	0.33 (0.26~0.40)	<0.0001*
U [#]	n = 71 (11.1%)	0.28 (0.21~0.35)	<0.0001*
W [#]	n = 9 (1.4%)	0.13 (0.06~0.21)	0.0003
E [#]	n = 7 (1.1%)	0.10 (0.03~0.18)	0.005
Body mass index	22.9 ± 3.8	0.02 (-0.06~0.10)	0.336
Maximum Cushingoid appearance index [#] (Worst)	1.3 ± 1.2	0.19 (0.12~0.27)	<0.0001
Current Cushingoid appearance index [#]	0.5 ± 0.8	0.34 (0.26~0.41)	<0.0001*

*Twelve variables entered into multivariate regression analysis (see Results section in the text)

AChR-Ab, antibodies against acetylcholine receptor; CI, confidence interval; CSR, complete stable remission; E, exacerbation; I, improved; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; MM, minimal manifestations; MuSK, muscle-specific tyrosine kinase; PR, pharmacological remission; PSL, prednisolone; QMG, MGFA quantitative MG score; U, unchanged; W, worse.

が高 QOL に関連する因子であった。以上の結果より、MG で第一選択の免疫治療と考えられてきた経口 PSL の投与量が重症度とともに主要な QOL 阻害因子であることが確認された。この結果は 2010 年の共同調査⁵⁾ と一致し、確実と考えられる。また、調査時 PSL 投与量よりも、投与総量が低 QOL と強い関連を示したことから、経口ステロイドによる QOL 阻害は、長期的内服にともなう副作用に関連すると考えられる。カルシニューリン阻害薬、血漿浄化療法、ステロイドパルス、免疫グロブリン大量療法など経口ステロイド以外の治療選択肢がある現在、長期的に使用する経口ステロイドは低用量とする努力が求められる。クッシング様容姿変化は経口 PSL 投与量との相関が明らかであるにもかかわらず、独立した QOL 阻害因子として抽出された。クッシング様容姿変化は、仮に他のステロイド副作用がなくとも QOL を阻害すると考えられる。

さらに、MG-QOL15-J の各質問項目を社会的活動性、個人的活動性、全体満足度あるいは精神的満足度に関連する項目に分類し、重症度、ステロイド関連パラメータとの相関から QOL の阻害様式を検討した。重症度である MGC は個人的活動性を中心に QOL を阻害していたが、1 年間の経口 PSL 総量、クッシング様容姿指数はともに社会的活動性を中心に QOL を阻害していた。ステロイドによる容姿の変化、抑うつなどの副作用は、人間関係、社会活動や思考に負の影響を与える。経口ステロイドは、重症度とはことなる様式で QOL を阻害していると考えられる。

2 年間追跡例の解析

今回検討した 640 例のうち、282 例は 2010 年調査からの 2 年間追跡例である。

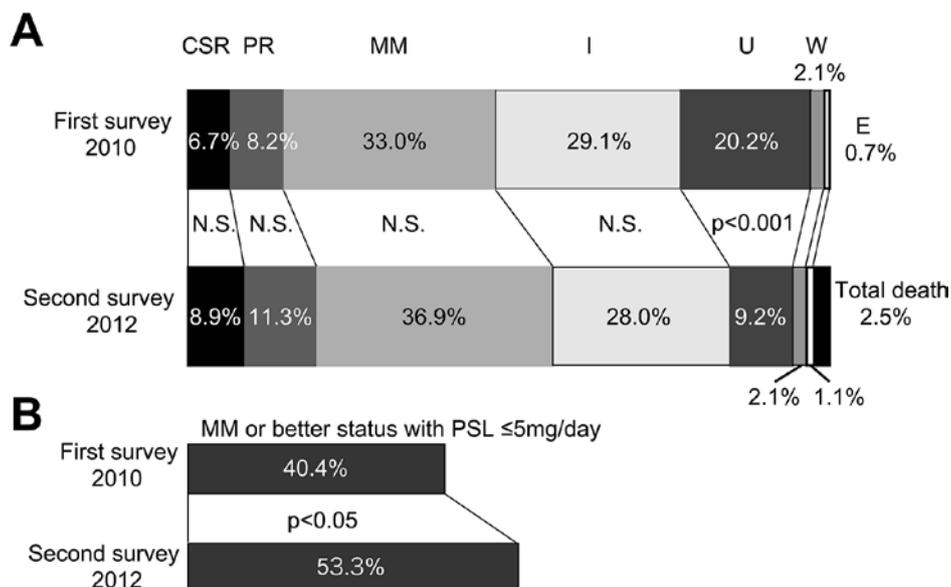


Fig. 1 A) Changes in the proportions of patient status during 2-year follow-up in 282 patients. B) Change in the proportion of patients under MM or better status with PSL \leq 5 mg/day during the 2-year follow-up. CSR, complete stable remission; E, exacerbation; I, improved; MM, minimal manifestations; N.S., no significance; PR, pharmacological remission; PSL, prednisolone; U, unchanged; W, worse.

2年間で Unchanged status の比率は 20.2% から 9.2% に有意に減少したが、その他の MGFA-PS カテゴリー比率に有意改善はえられていなかった (Fig. 1A)。CSR が 6.7% から 8.9% に増加していた (Fig. 1A) が、その内訳をみると CSR 新規到達が 3.9% ($n = 11$) あった一方で、CSR からの脱落が 1.8% ($n = 5$) 生じていた。これまでも報告されている通り²³⁾⁹⁾、MG において長期 CSR の達成はまれであることが今回の検討でも確認された。MM or better status with PSL \leq 5 mg/day のカテゴリーに注目すると、40.4% から 53.3% に有意に増加していた (Fig. 1B)。

2年間で死亡例は 7 例 (2.5%) あったが、MG 症状によるものはなかった。死因は胸腺腫転移・進展 2 例、肺癌 1 例、膵臓癌 1 例、脳梗塞 1 例であり、加えて注意すべきは Kv1.4 抗体関連の心突然死¹⁰⁾ が 2 例に生じていた点である。MG は全身疾患としての注意深い観察も要する¹⁰⁾。

さらに、2年追跡例を対象に MGFA-PS のカテゴリー変化と MG-QOL15-J 改善との相関を検討した。多変量解析では MM or better status with PSL \leq 5 mg/day 新規達成が QOL 改善に ($p = 0.008$)、PR からの脱落が QOL 不良にもっとも強く相関した ($p = 0.0007$)。MGFA-PS のカテゴリー変化が QOL におよぼす影響様式をみると、CSR と PR は全体満足度に関する項目の改善に関連したが、MM or better status with PSL \leq 5 mg/day は社会的活動性に関する項目の改善に関連した。

おわりに

長期 CSR は理想的ではあるがえがたい。良好な QOL を維持する現実的治療目標として、MM or better status with PSL

\leq 5 mg/day が適切であることが、横断的データ、2年追跡データの両者で確認された。病初期の改善不十分は患者の抑うつを強める⁶⁾ことから、早期に患者がこのカテゴリーにいたること、すなわちステロイドの副作用を感じずに、早期に通常の生活スタイルに戻ることが MG 治療の達成目標として適切であると考えられる。MG 治療は、「長期経口ステロイド中心の治療」から「強力治療を組み合わせ、早期に MM or better status with PSL \leq 5 mg/day を目指す」という方向性に向かうべきである。このためにも速効、強力な治療の開発が期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文献

- 1) Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother* 2009;9:351-358.
- 2) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43:428-435.
- 3) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-149.
- 4) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 Patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-298.
- 5) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012;46:166-173.
- 6) Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicenter cross-sectional study. *BMJ Open* 2011;1:e000313.
- 7) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia

- gravis: recommendation for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23.
- 8) Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve* 2008;38:1553-1562.
- 9) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011;65:16-22.
- 10) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66:1334-1338.

Abstract

Clinical factors affecting quality of life and treatment targets in patients with myasthenia gravis

Yuriko Nagane, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hanamaki General Hospital

Presently, myasthenia gravis (MG) is seldom lethal. However, full remission without immune treatment is not common, and many patients still find it difficult to maintain daily activities. To both determine factors affecting health-related quality of life (QOL) and propose an appropriate treatment target for patients with MG, we evaluated 640 consecutive patients with MG seen at 11 neurological centers. Two-year follow-up data were obtained for 282 patients. Correlations between detailed clinical factors and the Japanese version of the 15-item MG-specific QOL scale were analyzed.

In the cross-sectional analysis of 640 MG patients, multivariate regression revealed that disease severity as evaluated by MG Composite ($p < 0.0001$), but not quantitative MG score, total dose of oral prednisolone ($p = 0.002$), but not current dose, and Cushingoid appearance index ($p = 0.0004$) showed significant negative effects on QOL. Achieving status of Minimal Manifestations or better with prednisolone ≤ 5 mg/day was found to exert a major positive impact on QOL in both the cross-sectional and 2-year follow-up patient samples and can be recommended as a treatment target.

(*Clin Neurol* 2013;53:1299-1302)

Key words: myasthenia gravis, cohort studies, cross-sectional study, follow-up study, health-related quality of life