

＜シンポジウム (2)－1－2＞重症筋無力症：臨床の問題点とその解決法

全身型 MG 治療の到達目標と副腎皮質ステロイド、 カルシニューリンインヒビターの使用法

榎 公明¹⁾ 長根百合子¹⁾ 鈴木 重明²⁾ 鈴木 則宏²⁾

(臨床神経 2012;52:1047-1050)

Key words: 副腎皮質ステロイド, カルシニューリンインヒビター, 生活クオリティー, 重症筋無力症

はじめに

1970～80年代, 重症筋無力症 (MG) に対する高用量経口ステロイド療法が普及し, MG の重症例が減少, 生命予後はいちじるしく改善した^{1)～3)}. 高用量経口ステロイド療法と胸腺摘除で MG 治療は, ほぼ解決したかのような誤解も一部に生じた. MG 患者の客観的評価が広くおこなわれるようになったのは 10～15 年前のことであるが, 最近では, 改善不十分, ステロイド減量不十分な状態が長期化している患者が少なくなることが指摘されている. MG 症状は時間帯や患者の活動量により変動するため, MG による生活上の困難性が主治医に十分把握されていないばあいも少なくない⁴⁾. 本稿では, 成人発症の全身型 MG に関し, health-related quality of life (QOL) を考慮した副腎皮質ステロイド治療の方向性, カルシニューリンインヒビターの特性と使用法について述べる.

高用量経口ステロイド治療 (漸増・漸減投与) の問題点

1960年代～70年代初頭, MG に対する高用量経口ステロイド投与 [prednisolone (米国では prednisone) 1mg/kg/day または 50～60mg/day] において, その有効性と初期増悪にもなう危険性 (クリーゼ) の両者が報告された¹⁾⁵⁾. 初期増悪を最小限とする投与方法として漸増法が提唱され, 1970年代以降, 漸増 (1～2カ月)・漸減 (1カ月あたり投与量の 5～10% の減量) を組み合わせた高用量経口ステロイド療法が広まった¹⁾²⁾⁵⁾. この投与方法では, 初期増悪は軽いが効果発現が遅い¹⁾²⁾⁵⁾. 症状改善と以後の漸減が順調に運んだとしても, 中等量 (prednisolone 20mg/day 前後) 以上のステロイド服用期間が長く, ステロイドの問題点がめだちやすい. また, 症状再燃のため減量不十分なまま 10 年以上経過するばあいも少なくなかった. われわれ多施設研究の横断的データ解析では, 患者の QOL 不良に関連する因子として, 運動症状改善不良に加え, 経口ステロイド量がきわめて重要である⁶⁾⁷⁾. prednisolone として 1 日量 10mg を超える長期経口ステロイドは容姿の悪

化, 糖尿病, 骨粗鬆症などに加え, 抑うつの原因としても重要であり⁶⁾⁷⁾, QOL や mental health の阻害要因である⁶⁾⁷⁾. 長期経口ステロイドは少量とすべきである. また, 最近, 増加している高齢の MG 患者では長期ステロイドによる副作用が問題となりやすい. 従来型の高用量経口ステロイド療法は広く推奨される標準治療ではない.

患者 QOL からみた全身型 MG の治療目標

MG の完全寛解率は, 古くから変わらず, 低いまま (10～15% 程度) である^{1)～3)6)}. 高用量経口ステロイド漸増漸減投与は少なくとも年単位で患者 QOL を低下させるが, 一方, 完全寛解率を大きく高めることはない³⁾⁸⁾. MG は多くのばあい何十年, おそらくはほぼ一生, 継続する²⁾. MG 治療は, QOL 阻害を最小限にとどめる様, 計画される必要がある²⁾. 多くの患者が達成可能で QOL レベルが良好な目標レベルを設定し, 先ずこれを最短期間で達成することが望ましい.

われわれの, QOL 調査 (East Japan MG study group 第 1 回調査)⁶⁾⁷⁾ の解析結果から, 「経口 prednisolone 5mg/day 以下で MGFA postintervention status の Minimal Manifestations (MM) レベル (MM with prednisolone ≤ 5mg/day)」にある例の QOL スケール値は完全寛解例と同等に良好であり, これが最初の達成目標として適切と考えられる⁶⁾ (Fig. 1). さらに, 治療を受けているにもかかわらず有意な改善がえられない状態 (Unchanged MGFA postintervention status) は患者の抑うつに関連し, また抑うつは病初期に生じやすい⁷⁾. 経口ステロイドの長期使用量を控えつつ, MM with prednisolone ≤ 5mg/day (良好な QOL) を早期達成する必要がある⁶⁾⁷⁾.

MM with prednisolone ≤ 5mg/day の早期達成に向けた戦略とステロイドの使用法

われわれは, 強力治療による早期症状改善に重点をおき, 経口ステロイドは維持療法として少量に留める早期強力治療戦略: early and aggressive treatment strategy (EAT) を提唱

¹⁾ 総合花巻病院神経内科 [〒025-0075 岩手県花巻市花城町 4-28]

²⁾ 慶應義塾大学神経内科

(受付日: 2012 年 5 月 24 日)

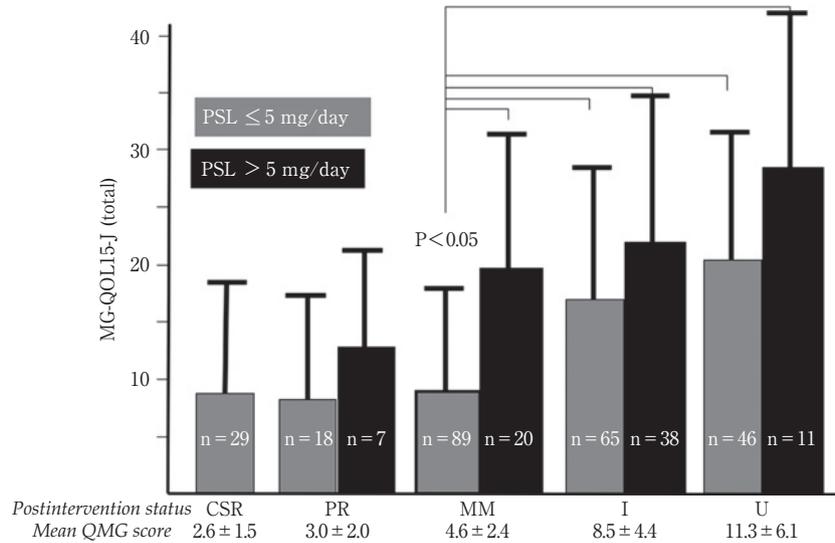


Fig. 1 MG-QOL15-J scores for each MGFA postintervention status as a function of PSL ≤ 5 mg vs. > 5 mg/day⁴⁾.

The MG-QOL15-J score for MM status patients taking ≤ 5 mg PSL per day is significantly lower than that for those taking > 5 mg PSL per day and that for I or U status patients, and is almost identical to that for CSR and PR patients taking ≤ 5 mg PSL per day.

CSR, complete stable remission; I, improved; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; MM, minimal manifestations; PR, pharmacological remission; PSL, prednisolone; U, unchanged

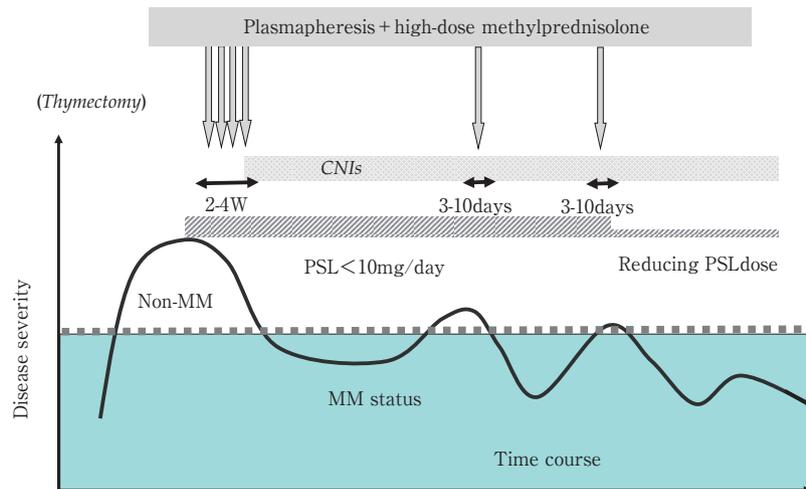


Fig. 2 Early aggressive treatment strategy⁷⁾.

The early aggressive treatment strategy is to achieve early improvement by performing an aggressive therapy using combined treatment with plasmapheresis and high-dose intravenous methylprednisolone, and then to maintain an improved clinical status using low-dose oral prednisolone (PSL) and calcineurin inhibitors (CNIs).

MM, minimal manifestations

している⁸⁾ (Fig. 2). EATにおける強力治療として、われわれは血液浄化と methylprednisolone 静脈内大量投与の併用療法をもちいている⁸⁾ (Fig. 2). EATでは、早期から高い MM with prednisolone ≤ 5 mg/day 達成率をえることができる⁸⁾. EATではステロイド漸増漸減投与法に比し、ステロイドの副作用は低頻度であり、完全寛解率は差がない⁸⁾. 初期増悪への

対処に経験を要するが、methylprednisolone 静脈内大量投与は EATにおける強力治療の一つとして重要である⁸⁾. 副腎皮質ステロイドの免疫抑制作用、抗炎症作用の発現は本来早い。短期間高用量投与がもっともステロイドの長所を引き出し、短所(多様な副作用)を最小限とする。長期中等量投与はおこなうべきではない。

カルシニューリンインヒビターの特性と使用法

カルシニューリンインヒビター [calcineurin inhibitors (CNIs)] は cyclosporine microemulsion と tacrolimus である。両者のターゲット分子はそれぞれことなるが, calcineurin 阻害という共通の機序を介し T 細胞活性化転写因子の核内移行を阻止する。MG は基本的には抗原 (AChR) 特異的 T 細胞依存性の病態であり, CNIs は MG に対し有効である。ただし, 患者ごとに詳しくみると CNIs の有効性にはばらつきがある⁹⁾¹⁰⁾。罹病期間の短い患者で CNIs の有効性が高く⁹⁾、治療開始 1 年以内から CNIs を併用している患者の MM with PSL \leq 5mg/day 達成率が良好である⁸⁾。CNIs は早期から積極的に使用するべき薬剤である。胸腺腫関連性 MG でも CNIs の有効性が高い⁹⁾。cyclosporine microemulsion が MG に対し比較的低用量でもちいられるばあい、その有効性は服用 2h 後の血中濃度 (C2, 推定ピーク濃度) と相関し¹⁰⁾、副作用発現は血中トラフ濃度 (C0) に関連する¹⁰⁾。CNIs が有効だが不十分と考えられる例では、C0 のモニタリングに加え、C2 のチェックをおこない、これを高める投与法の工夫が有効である。

※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) Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;42:5-13.
- 5) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002828.
- 6) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL 15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012 in press.
- 7) Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011;1:e000313.
- 8) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011;65:16-22.
- 9) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;41:212-218.
- 10) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, et al. Monitoring treatment with cyclosporine microemulsion in myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2008;15:598-604.

Abstract**Directions for use of corticosteroids and calcineurin inhibitors against generalized myasthenia gravis: therapeutic strategies that can lead to early improvements and veer away from high-dose oral corticosteroids**

Kimiaki Utsugisawa, M.D.¹⁾, Yuriko Nagane, M.D.¹⁾, Shigeaki Suzuki, M.D.²⁾ and Norihiro Suzuki, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Hanamaki General Hospital

²⁾Department of Neurology, Keio University School of Medicine

The advent of effective immune treatment has meant that myasthenia gravis (MG) is most often not lethal. However, many MG patients still find it difficult to maintain daily activities due to chronic residual fatigability and long-term side effects of medication, since full remission without immune treatment is not common. Our analysis demonstrated that disease severity, dose of oral corticosteroids, and depressive state are the major independent factors negatively associated with self-reported QOL (MG-QOL15-J score). It is noteworthy that oral corticosteroid, the first-line agent for MG, is negatively associated with patients' QOL. When the analysis took into account MGFA postintervention status and dose of oral prednisolone (PSL), the MG-QOL15-J score of MM status patients taking ≤ 5 mg PSL per day is identically low (i.e., just as good QOL) as that seen in CSR and is a target of treatment.

In order to veer away from high-dose oral corticosteroids and to achieve early MM or better status with PSL ≤ 5 mg/day, we advocate the early aggressive treatment strategy that can achieve early improvement by performing an aggressive therapy using combined treatment with plasmapheresis and high-dose intravenous methylprednisolone and then maintain an improved clinical status using low-dose oral corticosteroids and calcineurin inhibitors (cyclosporine microemulsion and tacrolimus). The early stages of MG are susceptible to treatment with calcineurin inhibitors. When using cyclosporine microemulsion for MG, blood concentrations 2 h after administration (C2) correlate with clinical improvement and immediately before administration (C0) with side effects (increased serum creatinine and/or hypertension). Monitoring of C2 and C0 levels is useful to estimate efficacy and safety of the drug.

(Clin Neurol 2012;52:1047-1050)

Key words: corticosteroids, calcineurin inhibitors, health-related quality of life, myasthenia gravis
