

<シンポジウム(4)-10-2> MG治療の現状を知り、今後を考える

## 眼筋型 MG 治療の現状 (Japan MG registry 2012) と提言

鈴木 重明<sup>1)</sup>

要旨：眼筋型重症筋無力症 (MG) は日常生活における機能面あるいは外見上で支障を及ぼすことが多い。しかし治療では眼筋型 MG に対するステロイドなど免疫治療選択の明確な基準はない。Japan MG registry に登録された 676 例の MG 患者の中で、123 例 (20%) が眼筋型 MG であった。全経過を通じて眼瞼下垂だけを呈した群 (29%; P 群) と複視をみとめた群 (71%; D 群) で比較したばあいには、P 群で免疫療法がおこなわれる頻度が低かった。Ocular-quantitative MG score は P 群で  $2.6 \pm 0.7$ 、D 群で  $4.6 \pm 1.7$  であった ( $p < 0.001$ )。治療後の状態は両群で差はなく、軽微症状に到達しなかったのは全体で 38% であり、その QOL はいちじるしく障害されていた。眼筋型 MG 治療は ptosis 単独とそれ以外の diplopia を呈する 2 群に分けて治療戦略を立てるのが適切である。

(臨床神経 2013;53:1303-1305)

Key words：眼筋型重症筋無力症、複視、眼瞼下垂、unfavorable condition、QOL

### はじめに

重症筋無力症 (MG) は ptosis や diplopia を呈する眼筋型と全身型に分けられる<sup>1)</sup>。欧米では眼筋型の頻度は 15 ~ 20% 程度と報告されているが、本邦の全国調査では 32 ~ 35% とやや高率である。最近増加傾向にある、late-onset MG では眼筋型 MG の頻度が高い傾向にある。一般的に眼筋型 MG は全身型 MG にくらべて軽症と位置づけられることが多いが、日常生活における機能面あるいは外見上で支障を及ぼすことが多い。

MG 患者の約半数が眼筋型 MG として発症し、うち 50 ~ 60% の患者が発症 2 年以内に眼筋型から全身型 MG に進展する<sup>1)~3)</sup>。眼筋型 MG の症状のピークは 70% が 1 年以内であり、20% は 6 ヶ月以内に寛解する。また全身型への進展はほとんどが 1 年以内であり、眼筋型から全身型へ進展した症例のうち 85% は 2 年以内におこっている。したがって全身型への進展が発症 2 年以降におこるのは低頻度であり、発症 2 年の時点で眼筋型 MG と最終診断するのが一般的である。

### 眼筋型 MG の治療

眼筋型 MG の治療には、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChE-I)、ステロイド (PSL)、カルシニューリン阻害薬、ステロイドパルス治療 (mPSL)、血液浄化療法、免疫グロブリン (IVIg)、胸腺摘除術、Naphazoline 点眼 (プリピナ®)、外科的眼瞼挙上術などがおこなわれる。しかし、全身型 MG の治療以上に、治療選択に対する明確な基準はなく眼筋型 MG に

対してどのような治療戦略をたてるべきか未だに定説はない<sup>1)</sup>。

これまでの研究成果からも、眼筋型 MG 治療の第 1 選択として AChE-I あるいは PSL が議論がある。複数の case-control study あるいは cohort study では免疫療法が眼筋型から全身型進展の抑制効果を報告しているものの、治療による outcome の評価方法は不十分であり、早期からの免疫治療が眼筋型から全身型への進展を阻止する十分なエビデンスはない<sup>4)~6)</sup>。したがって全身型への進展阻止を目的とした早期からの免疫治療 (とくに大量 PSL) をおこなうことは推奨できない。

眼筋型 MG の治療上の問題点として、眼筋型 MG は長期にわたり ptosis だけの症例から非可逆的な眼球運動障害まで多岐にわたり、治療選択の判断は容易ではない。眼筋型 MG は全身型 MG とくらべて単純に「軽症」と考えて治療されているばあいが多いたのが現状である。また眼筋型 MG に対する治療効果を正しく評価できているか、患者 QOL を考慮できているかなどの点ではこれまで十分に検討されてこなかった。

### 眼筋型 MG 治療の現状

Japan MG registry 2012 に登録された MG 患者 676 例を対象とした cross-sectional survey の中で観察期間が 2 年以上であり、全経過を通じて眼筋型 MG にとどまった 123 例の臨床像を解析した。眼筋型 MG の頻度は 20% であり、眼筋型 MG の中で経過中 ptosis 単独の症例 (ptosis group,  $n = 36$ ) とそれ以外の diplopia を呈する症例 (diplopia group,  $n = 87$ ) の 2 群に分けて検討した。全経過で Ptosis 単独の眼筋型 MG の頻度は 6% であった。両群で年齢、性差はなく、抗 AChR

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35]  
(受付日: 2013 年 6 月 1 日)

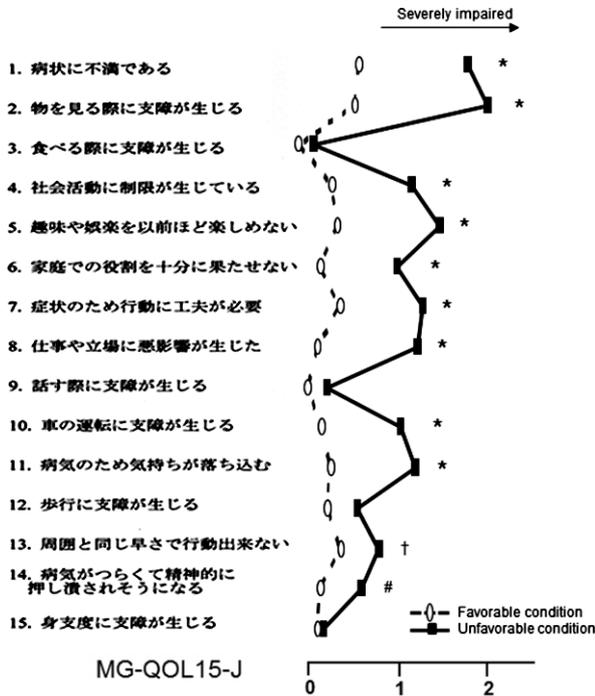


Fig. 1 Details of the 15 items of MG-QOL15-J.

抗体陽性率は diplopia group で高頻度であった。治療内容は全体で AChE-I が 80%，PSL が 42%，mPSL が 19%，カルシニューリン阻害薬が 23% で使用されていた。Ptosis group では免疫療法がおこなわれている頻度が diplopia group にくらべて低かった。

治療後の状態については眼筋に関する 3 項目からなる ocular-quantitative MG score (QMGS) の変化, MGFA post interventional status, MG-QOL15-J により評価した<sup>7,8)</sup>。最重症時の ocular-QMGS は ptosis group では  $2.6 \pm 0.7$ , diplopia group では  $4.6 \pm 1.7$  であった ( $p < 0.001$ )。治療による改善を最重症時からの比率でくらべたばあいには両群で差はなかった。

Post-interventional status で remission あるいは minimal manifestation に到達し、かつ PSL 内服量  $\leq 5$  mg/日となった症例を favorable condition として治療目標と考えた。123 例の眼筋型 MG の中で 76 例 (62%) が favorable condition であり、47 例 (38%) が治療後も治療目標に到達しない unfavorable condition であった。Ptosis group と diplopia group の比較では両群ともその頻度に差はなかった。Unfavorable condition に関連する因子 (臨床像や治療内容など) を多変量で解析した結果, ocular-QMGS の高値が unfavorable condition に関連していた ( $OR = 7.81, p < 0.001$ )。

治療後の患者 QOL を, MG 特異的な 15 の質問からなる簡便な自己記入式のスコア (日本語版) をもちいて評価した。その結果, Favorable にくらべて unfavorable condition では QOL が顕著に障害されていた。Fig. 1 に示すように MG-QOL15-J スコアの比較では  $15.7 \pm 12.7$  対  $5.7 \pm 8.5$  ( $p < 0.001$ ) であり、

15 項目中 11 項目で有意差をみとめ、「物を見る際に支障が生じる」以外にも運動, 精神面の関する QOL が障害されていた。したがって眼筋型 MG 治療後の状態は MG-QOL15-J と強い関連があった。MG 全体の MG-QOL15-J スコアと比較したばあいにも眼筋型 MG の unfavorable condition では全身型に匹敵する QOL の障害があることが判明した。

### 眼筋型 MG の治療戦略

今回の検討からは過去におこなわれた研究と同様に眼筋型 MG において AChE-I あるいは PSL が第 1 選択になるかをふくめ, 治療選択に関して明確なデータは示すことができない。しかし, 眼筋型 MG の 38% が不十分な治療結果というのが現状である。眼症状以外の QOL にも影響を与えており, 眼筋型 MG を単純に軽症として扱うのは誤った認識といえる。現実的には ptosis 単独とそれ以外の diplopia を呈する 2 群で治療戦略をたてる必要がある。

Diplopia を呈する眼筋型 MG では AChE-I 単独の治療による非可逆的な眼球運動障害に陥ることをさけるのが望ましい。とくに ocular-QMG score の高い症例は治療後の状態も悪いため免疫治療を積極的に考慮する。また mPSL パルスなど短期的な治療効果のある方法を組み合わせ, カルシニューリン阻害薬や IVIg の使用も検討すべきである。

一方, Ptosis 単独の眼筋型 MG に対しては ptosis に対する PSL の効果は他の症状とくらべ効果が出にくいことが指摘されており, 治療効果と PSL 長期使用にともなう副作用との benefit/risk を念頭にいれる必要がある<sup>9)</sup>。薬剤治療だけでなく補正メガネや naphazoline 点眼の使用を組み合わせるのも有効である。Naphazoline 点眼は点  $\alpha$ -アドレナリン受容体に作用して血管収縮作用を有し, 眼充血の治療にもちいられる。作用機序は不明であるが, われわれの先行研究においては MG 患者 60 例中 43 例 (72%) で有効であった<sup>10)</sup>。今回の検討では眼筋型 MG 123 例中 30 例 (24%) で使用され, 有効例は 19 例 (63%) であった。とくに PSL などの無効例で使用してみる価値がある。さらに発症から長期 (2 年以上) 経過した症例で ptosis が残るばあいには外科的眼瞼挙上術も選択肢となりえる。

### まとめ

眼筋型 MG 治療の現状として, MG 患者の 38% は不十分な治療結果である。エビデンスの確立した治療方針がない現状においては, 眼筋型 MG 治療は ptosis 単独とそれ以外の diplopia を呈する 2 群に分けて治療戦略を立てるのが適切と考えられる。眼筋型 MG における PSL の有効性については米国 Muscle Study Group による Efficacy of Prednisone in the Treatment of Ocular Myasthenia (EPITOME) が進行中であり, その結果が期待される。

※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) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2001;11:208-216.
- 2) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-149.
- 3) Bever CT, Jr., Aquino AV, Penn AS, et al. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14:516-519.
- 4) Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:156-162.
- 5) Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:243-248.
- 6) Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68:2144-2149.
- 7) Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:1335-1341.
- 8) 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.
- 9) Kaminski HJ, Daroff RB. Treatment of ocular myasthenia: steroids only when compelled. *Arch Neurol* 2000;57:752-753.
- 10) Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. Topical naphazoline in the treatment of myasthenic blepharoptosis. *Muscle Nerve* 2011;44:41-44.

## Abstract

**Treatment of pure ocular myasthenia: a proposal from Japan MG registry 2012**Shigeaki Suzuki, M.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Autoimmune myasthenia gravis (MG), affecting both ocular and generalized muscles, results in various symptoms. Ocular myasthenia (OM) is a form of MG that is clinically restricted to extrinsic ocular muscles. Clinical signs of OM can be highly variable, ranging from mild unilateral ptosis to complete ophthalmoplegia. There is no clear evidence supporting corticosteroid use for OM. We studied 123 patients whose symptoms were limited to ocular muscles with duration of illness  $\geq 2$  years. We classified them into two groups: 36 patients with ptosis alone (the ptosis group) and 87 with diplopia with or without ptosis (the diplopia group). Prednisolone (PSL) and immunosuppressants were less frequently used in the ptosis group. There were no significant differences in the post-treatment condition and quality-of-life (QOL) impairment between the two groups. Forty-seven (38%) patients who failed to gain minimal manifestation or better status with PSL  $\leq 5$  mg/day (the unfavorable condition) showed severe QOL impairment. Ocular-QMG score was a factor associated with the unfavorable condition. A treatment strategy, discriminated by ptosis or diplopia, is necessary to improve the ocular symptoms and QOL in OM patients with the unfavorable condition.

(Clin Neurol 2013;53:1303-1305)

**Key words:** ocular myasthenia, diplopia, ptosis, unfavorable condition, QOL