

＜シンポジウム(4)-10-3＞MG治療の現状を知り、今後を考える

## 経口ステロイド治療の現状と提言

今井 富裕<sup>1)</sup>

**要旨：**本邦の経口ステロイド療法の実態を把握し、投与方法による有効性や副作用発現の差異を解析するため、国内11施設の676例を対象として多施設共同研究をおこなった。プレドニゾロン（prednisolone; PSL）最高用量時にMinimal Manifestations（MM）に達した群は現在も重症度が低くQOLも高かったが、MMの達成と最高用量には相関がみられなかった。MM非達成例は副作用のためPSL増量困難やPSL減量がおこなわれており、PSL 20g/日以上の投与期間の長期化は現在のMG症状の改善に貢献していなかった。良好な治療成績をえるために早期からの他治療の併用が有効であると考えられた。

（臨床神経 2013;53:1306-1308）

Key words：重症筋無力症，横断的研究，プレドニゾロン，postintervention status，quality of life

### はじめに

重症筋無力症（MG）の完全寛解率は低く、多くの患者は副腎皮質ステロイドなどの長期間の内服を余儀なくされている。高用量経口ステロイドの漸増・漸減療法は初期増悪を軽減させるものの効果発現が遅く、プレドニゾロン（prednisolone; PSL）中等量（20mg/日前後）以上のステロイド服用期間が長い場合、ステロイド長期連用の問題が指摘されてきた。われわれは、現在本邦で行われている経口ステロイド療法の実態を把握し、投与方法による有効性や副作用発現の差異を解析するため、多施設共同研究をおこなった。

### 対象と方法

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、診療録から経口ステロイド療法を受けた472例を対象として使用経過と臨床経過について詳細に調査した。MGの重症度やquality of life（QOL）はMGFA<sup>1)</sup>分類、MGFA quantitative MG score（QMG）<sup>1)</sup>、MG composite<sup>2)</sup>、MG-QOL15日本語版（MG-QOL15-J）<sup>3)</sup>をもちいて定量的に評価した。治療にともなう改善はMGFA postintervention status<sup>1)</sup>で評価した。はじめに、経口ステロイドの使用様式によって最重症時および現在の重症度やQOLに差異が生じるか否かを明らかにするためにTable 1, 2に示した調査項目に関してyes/noに群分けし、Mann-Whitney U検定をもちいて2群間の比較検定をおこなった。次に、現在のQMG, MG composite, MG-QOL 15の3つの量的変数を目的変数とし、経口ステロイド療

法に関連した前出の量的変数・質的変数を説明変数として回帰式を作成した上で、多変量重回帰分析によって現在の状態との相関の高い説明変数を特定した。

### 結果

yes/no 調査項目に関する群間比較

1) ステロイド投与方法と重症度（Table 1）

最高用量時にMinimal Manifestations（MM）<sup>1)</sup>に達したか否かでPSLの最高用量に有意差はみとめなかった。ただし、MMに達しない群の方が最重症時に重症であった。副作用のためPSLが増量できなかった群でも十分量のPSLが投与されていた。副作用のためPSLの減量を余儀なくされた群の最高用量は有意に多く、最重症時に重症であった。Calcineurin inhibitors（CNIs）の投与によって25%以上PSLが減量できた群は最高用量が多く、最重症時に重症であった。初期から1日10mg以下の維持療法が施行された群は最重症時の重症度が低かった。早期からCNIsを併用されていた群は最重症時の重症度が高かった。早期からCNIsやEarly aggressive treatment（EAT）<sup>4)</sup>が併用された群はPSL最高用量が低かった。

2) ステロイド投与方法と現在の重症度・QOL（Table 2）

PSL最高用量時にMMに達した群は現在も重症度が軽度でQOLも高かったが、PSL最高用量時にMMに達しなかったり、症状が残存しているのに副作用のために増量できなかった群は現在も有意に重症でQOLも低かった。初期から1日10mg以下の維持療法をおこなった群は現在有意に軽度でQOLも高かった。早期からEATを導入した群は現在のQMGとMG compositeが有意に低かった。

<sup>1)</sup> 札幌医科大学保健医療学部〔〒060-8556 北海道札幌市中央区南一条西17丁目〕  
（受付日：2013年6月1日）

Table 1 経口ステロイド投与方法と最高用量・重症度.

調査項目	回答	n	Maximum dose of PSL		MGFA	
			dose (mg/day)	p	severity	p
最高用量時に MM or better status を達成した	yes	261	29.6 ± 18.7	0.714	yes < no	0.0034*
	no	201	30.0 ± 18.0			
最高用量時に non MM だったが副作用のため増量できなかった	yes	61	31.0 ± 18.7	0.551	yes > no	<.0001*
	no	400	29.6 ± 18.4			
症状は残っていたが副作用のため減量した	yes	104	34.4 ± 17.0	0.001*	yes > no	0.0008*
	no	357	28.5 ± 18.6			
CNI's 投与後 PSL を 25%以上減量できた	yes	188	31.4 ± 17.6	<.0001*	yes > no	<.0001*
	no	152	26.0 ± 19.3			
早期から PSL を 1 日 10 mg 以下に維持した	yes	347	9.0 ± 2.8	<.0001*	yes < no	<.0001*
	no	117	36.7 ± 16.0			
早期から CNI's と併用した	yes	82	14.2 ± 11.3	<.0001*	yes > no	0.503
	no	170	26.1 ± 17.7			
早期から EAT と併用した	yes	73	10.3 ± 7.3	<.0001*	yes < no	0.593
	no	178	27.1 ± 17.2			

MM: minimal manifestations; PSL: prednisolone; CNI's: calcineurin inhibitors; EAT: early aggressive treatment.

Table 2 ステロイド投与方法と現在の重症度・QOL.

調査項目	回答	n	QOL		MG composite		MG-QOL 15-J	
			score	p	score	p	score	p
最高用量時に MM or better status を達成した	yes	261	5.1 ± 3.9	<.0001*	3.2 ± 4.4	<.0001*	10.3 ± 10.7	<.0001*
	no	201	9.6 ± 5.6		8.2 ± 7.1		20.0 ± 14.2	
最高用量時に non MM だったが副作用のため増量できなかった	yes	61	9.8 ± 5.9	<.0001*	8.7 ± 7.5	<.0001*	21.3 ± 15.7	0.0001*
	no	400	6.7 ± 4.9		4.9 ± 5.9		13.4 ± 12.5	
症状は残っていたが副作用のため減量した	yes	104	9.8 ± 6.0	<.0001*	8.4 ± 7.5	<.0001*	20.6 ± 14.7	<.0001*
	no	375	6.3 ± 4.6		4.5 ± 5.5		12.7 ± 12.2	
CNI's 投与後 PSL を 25%以上減量できた	yes	188	7.7 ± 5.3	0.717	6.3 ± 6.8	0.879	16.3 ± 14.2	0.904
	no	154	8.0 ± 5.8		6.0 ± 6.7		15.6 ± 13.0	
早期から PSL を 1 日 10 mg 以下に維持した	yes	117	6.9 ± 4.5	0.0018*	3.9 ± 4.6	0.0048*	12.0 ± 11.2	0.032*
	no	350	7.7 ± 5.6		6.1 ± 6.9		15.5 ± 13.7	
早期から CNI's と併用した	yes	82	6.8 ± 4.8	0.408	5.2 ± 5.3	0.504	14.2 ± 12.9	0.882
	no	173	7.8 ± 6.1		6.6 ± 7.6		14.0 ± 12.7	
早期から EAT と併用した	yes	73	5.6 ± 4.5	0.0007*	3.9 ± 4.6	0.0011*	12.3 ± 11.7	0.184
	no	181	8.3 ± 6.0		7.1 ± 7.6		14.7 ± 13.0	

MM: minimal manifestations; PSL: prednisolone; CNI's: calcineurin inhibitors; EAT: early aggressive treatment.

## 重回帰分析

PSL 最高用量時に MM or better status を達成することが現在の QMG や MG composite の改善にもっとも貢献度が高かった ( $p < 0.0001$ ). PSL 投与期間や投与量と現在の MG 症状の間に相関はみられなかった. 現在の QOL は PSL 最高用量時に MM を達成すること ( $p < 0.0001$ ) や CNI's の投与によって 25%以上 PSL が減量できること ( $p = 0.022$ ) と正の相関を示した.

## 結 論

PSL 最高用量時に MM を達成した患者は非達成患者に比較して現在の MG 症状が改善され, QOL が高かった. MM 非達成群の PSL 量は MM 達成群と同レベルまで増量されており, MM に達しないのは PSL 量が少ないためではなかった. MM 非達成例は副作用のため PSL 増量困難や PSL 減量を余儀なくされていたが, むしろ投与期間は長期化し, 現在の病状も不良であった. 初期からの PSL 10 mg/日以下の維持療法

では最重症時の重症度が低く元々軽症であった可能性があるが、長期的に低重症度が維持できており、現在のQOLも高く、積極的な他治療の併用が功を奏している可能性があった。PSL 最高用量をおさえながら良好な治療成績をえるために早期からの CNIs や EAT の併用が有効であると考えられた。

※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) Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:16-23.
- 2) Burns TM, Conaway M, Sanders DB, et al. The MG composite. A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:1434-1440.
- 3) 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.
- 4) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2011;65:16-22.

## Abstract

### Correlation between oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis

Tomihiko Imai, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>School of Health Sciences, Sapporo Medical University

The aim of this study was to delineate the status of oral corticosteroid therapy in myasthenia gravis (MG), and to elucidate the effectiveness of oral corticosteroids according to dosing regimen. We evaluated 472 MG patients from 11 neurological centers in Japan. Disease severity was determined according to MGFA, QMG and MG composite. Clinical state following treatment was categorized according to MGFA postintervention status. We also completed the Japanese version of the 15-item MG-specific QOL scale (MG-QOL15-J). The statistical analysis revealed that achievement of minimal manifestation (MM) or better status using maximum prednisolone (PSL) dose or reduced PSL dose by 25% or more after adding calcineurin inhibitors had significantly positive effects on the present QMG, MG composite and MG-QOL15-J. The maximum dose and administration period of PSL did not influence present disease severity, but administration period of PSL  $\geq 20$  mg mg/day had negative effects on the present QOL. Achieving a status of MM or better by maximum PSL dose or reduced PSL dose combined with other agent may improve the present MG status and QOL.

(*Clin Neurol* 2013;53:1306-1308)

**Key words:** myasthenia gravis, cross-sectional study, prednisolone, postintervention status, quality of life