

MGTX study の結果を踏まえた MG の診断・治療アルゴリズムの検討

研究分担者 吉川弘明¹、清水 潤²、荻野美恵子³、梶 龍兒⁴、清水優子⁵、鈴木則宏⁶、園生雅弘⁸、新野正明⁹、野村恭一¹⁰、吉良潤一¹¹、酒井康成¹¹、松尾秀徳¹²、本村政勝¹³、川口直樹¹⁴、郡山達男¹⁵、野村芳子¹⁶、栗山長門¹⁷、玉腰暁子¹⁸、竹内英之¹⁹、村井弘之²⁰、岩佐和夫¹、鈴木重明⁶、松井 真²¹

研究要旨

胸腺腫を合併しない重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に対する拡大胸腺摘除術の安全性と有効性に関する国際ランダム化比較試験 (MGTX study) の結果が公表されたことより、MG診断基準 (改訂) とMGTX studyの結果を考慮した診断・治療アルゴリズムの策定を行った。

研究目的

2016年8月に、胸腺腫を合併しない重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に対する拡大胸腺摘除術の安全性と有効性に関する国際ランダム化比較試験 (MGTX study) の結果が公表された。この研究は、2000年からプロトコール策定作業が開始された神経免疫領域では比較的大きなプロジェクトで、研究の完了までに16年の歳月を要した。その結果を要約すると次の3点になる。胸腺腫を合併しないMGに対して、ステロイド治療に拡大胸腺摘除術を併用すると、1) QMG scoreが軽減する、2) ステロイド投与量が減じる、3) 治療に伴う症状や副作用が減り、QOL (quality of life) の向上がみられる。この結果は、エビデンスレベル1bの研究結果であり、今後、同様の研究がなされることはないと思われるため、この結果をMGの標準的治療指針に反映させるのが適当だと思われる。そこで当班が改訂したMG診断基準と胸腺摘除術のエビデンスを関連付けた診断・治療アルゴリズムを提案する。

¹金沢大学、²東京大学、³北里大学、⁴徳島大学、⁵東京女子医科大学、⁶慶應義塾大学、⁸帝京大学、⁹北海道医療センター、¹⁰埼玉大学、¹¹九州大学、¹²長崎川棚医療センター、¹³長崎総合科学大学、¹⁴同和会神経研究所、¹⁵広島市リハビリ病院、¹⁶野村芳子小児神経学クリニック、¹⁷京都府立医科大学、¹⁸北海道大学、¹⁹名古屋大学、²⁰国際医療福祉大学、²¹金沢医科大学

研究方法

MGTX study の結果として公表された論文 (Wolfe, G. I., et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):511-22) ¹の内容および Supplementary data を検討し、本班で策定したMG診断基準との連携を考慮しつつ、MGの診断・治療アルゴリズムを作成する。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献研究であり患者の個人情報に関するデータは扱っていない。

研究結果

Wolfe, G. I. らの論文¹の患者組入れ基準は、次の通りであった。1) 年齢が18歳以上で、65歳未満である、2) 胸腺腫非合併MGである、3) MGFA臨床分類のClass II~IVである、4) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が陽性である。さらに、AChR抗体に関しては、1.00 nmol/L以上の値であることが必要で、0.50-0.99 nmol/Lの場合は、単線維筋電図、反復刺激誘発筋電図、エドロフォニウム・テストのどれかが陽性であることが求められている。これらの患者を対象としたランダム化比較試験の結果は、上の「研究目的」に示した3つの結果が明確に示された。これ改訂MG診断基準の、疾患マーカー (AChR抗体もしくは筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体) をもって、まず90%

の患者の診断を行うという基本方針と連結して、診断・治療アルゴリズムを作成可能な結果であった(図)。すなわち、図のAはMGを疑う自覚的症状があり、易疲労性と日内変動があり、AChR抗体が陽性の患者群になる。この場合は、18歳以上で65歳未満であれば、拡大胸腺摘除術の実施後、経口隔日ステロイド投与が標準的治療として検討される。その際、罹病期間が5年未満であれば、その有効性は確実と考えられる。追加的な治療方法については、図の下端中ほどに、まとめて記載されているが、コリンエステラーゼ阻害薬であるピリドスチグミン水化物を併用してかまわないが、1日240mg以下に留めることが望ましい。また、MGTX studyのステロイド投与プロトコールは表に示すとおりであり、本プロトコールは日常診療に即したものである。患者の重症度が高い、もしくはコントロールが不十分な場合は、血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)、その他の免疫抑制薬を併用することが勧められるが、あくまでも補助治療であり、主は経口ステロイド薬である。また、早期の改善や重症例の治療を想定して、その他の免疫抑制薬を併用することがあるが、MGTX studyで認められていたアザチオプリンに対する保険適用はわが国ではないため、認可されているカルシニューリン阻害薬(タクロリムス、シクロスポリン)を使用することになる。特にタクロリムスは、わが国でMGに対するランダム化比較試験²が実施された経緯もあり、安全性と有効性に関する情報が蓄積されている。MGTX studyの隔日経口投与ステロイド・プロトコールを用いて標準的な治療を行った場合、ステロイド(プレドニゾン)投与開始から最大量(100mg)までの日数は19日間、その後、Minimal Manifestation Status(MMS)までその量を維持、MMSに達して減量を開始してから10mg/隔日になる日数は、最大量が100mgであった場合、最短で168日後となる。また、プレドニゾンは必ずしも100mg/隔日まで増量する必要はなく、MMSに達した時点で増量を中止してよい。また、このステロイド・プロト

コールは、基本的に外来治療をすることを前提に考えられたものである。

一方、A+に分類された胸腺腫合併MGに関しては、MGTX studyの除外基準に相当する患者群である。National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guideline®) Thymomas and thymic carcinomas: Clinical Practice Guidelines in Oncology³では早期の腫瘍摘除を勧めている。MG患者全体の10-15%が胸腺腫を合併しているとされるため、MGの診療に胸部画像検査(CT, MRI)は必須である。

MG全体の85%とされるAChR抗体陽性の患者は、以上のフローにおいて診断、治療がアルゴリズム化されたと考えられる。MGTX studyにおいて指定された胸腺摘除術は、胸骨正中切開による拡大胸腺摘除術であった。これは、胸腺組織を前縦郭の脂肪組織とともに、できるだけ残すことなく除去できる安全な手術として選択されたという経緯がある。しかし、近年、画像診断と外科手術手技の進歩は著しく、非胸腺腫の胸腺組織の摘除には、内視鏡的手術を選択しても支障がないと思われる。

次に、約5%を占めるMuSK抗体陽性MGの場合は、過形成などの胸腺異常はまれで、胸腺摘除術の効果は期待できないとされている⁴。そのため、図中のB群に示すように、胸腺摘除術は考慮されずに、すぐに免疫療法が開始されることになる。ただし、コリンエステラーゼ阻害薬の使用は、症状の悪化を招く可能性もあるため、勧められない⁴。以上により、MGのバイオマーカー(AChR抗体、MuSK抗体)陽性群90%に関しては、診断と標準的治療のアルゴリズムが示されたものとする。

今後、さらに検討を進める必要があるのは、C群である。AChR抗体とMuSK抗体がともに陰性であるが、反復刺激誘発筋電図もしくは単線維筋電図で神経筋伝達障害が明らかになった患者は、未知の神経筋伝達障害を起こす自己抗体による自己免疫疾患として、免疫療法を行う

抛り所になると思われるが、胸腺摘除術については、その有効性を示す根拠はない。また、筋力低下や易疲労性を訴えながら、検査所見では明らかなものはなく、単線維筋電図のみで所見が見つかる患者が一部にいとされる。このような患者の病態と病因については、今後の解明を待つ必要がある。現在、単線維筋電図は同心芯針電極を使用した方法に限られるため、このような患者の診断は MG 専門施設に紹介して、診断をゆだねるべきであろう。同心芯針電極を用いた単線維筋電図を実施することが出来る施設に関しては、当班の平成 27 年度総括・分担研究報告書に記載されている

考 察

MGTX study の患者組入れ基準は、AChR 抗体が陽性の確実に MG であることが診断できる患者群を設定している。その結果、拡大胸腺摘除術の安全性と有効性に関して、高いレベルのエビデンスを示すことが出来た。MG におけるアセチルコリン受容体抗体の陽性率は、85%程度と推定されているが、これらの患者は、胸腺腫の有無にかかわらず、拡大胸腺摘除術を受けることが推奨されることになる。一方、約 5%程度を占めるとされる MuSK 陽性 MG 患者に関しては、胸腺摘除術を推奨しないことになる。以上により、MG の約 90%の患者に関しては、診断治療の一つのアルゴリズムが導かれたことになる。一方、MGTX study におけるステロイドの使用方法は経口隔日投与で、比較的早い増量と患者の症状を見ながらの積極的な減量が研究プロトコールに指定されている。これは、MGTX study のプロトコールが外来治療を前提として立案されたものであるためと考えられる。他の治療手段については、拡大胸腺摘除術の前後 4 か月間もしくはプレドニン開始の前後 4 か月間に、血液浄化療法もしくは大量ガンマグロブリン静注療法 (IVIg) を行っても良いこととなっている。また、1 年を経過しても Minimal Manifestation Status (MMS) を達成していない場合は、アザチオプリンもしくはシクロスポリ

ンを使用してよいことになっている。我国の治療方針においても、初期治療で効果の発現が十分でない場合は、血液浄化療法もしくは IVIg を行うことが勧められる。また、MG に対してアザチオプリンが保健適用を持たない我国においては、拡大胸腺摘除術と経ロステロイドの併用で十分効果が得られない場合は、1 年を待たずともカルシニューリン阻害薬を使用することが推奨できると思われる。保健適用のあるカルシニューリン阻害薬として、我国ではタクロリムスとシクロスポリンの使用が可能である。また、MGTX study において、QOL 尺度の SF-36 も副次評価項目の中に入っていた。この評価については、拡大胸腺摘除術群も非摘除術群も標準値と比べて、そのスコアに差がなかった。この点も、今後の治療方法を考えるうえで、重要な情報である

さて、MGTX study が立案された 2000 年において、胸腺組織をほぼ完全に除去するためには、拡大胸腺摘除術を実施することが適切と考えられていた。しかし、外科手術手技の進歩はめざましく、現在は内視鏡的手術が標準的治療になるようとしている。今後は、各医療機関において、拡大胸腺摘除術と同等の手術成績が期待できる内視鏡手術が可能であれば、内視鏡手術を勧めることが患者への負担を考量すると適当な方向性と思われる。次に、MGTX study の組入れ基準に入らない患者に対する対応が、今後の検討課題になってくる。特に、小児 MG 患者に対する胸腺摘除術の適応に関しては、何らかの指針の作成が望まれる。近年、MG の発症年齢が次第に高くなる傾向がある。今後、65 歳以上の患者に関しても胸腺摘除術は考慮されるべきと思われるが、それぞれの患者の合併症や呼吸機能などを考慮して、個別の検討をするとともに、侵襲の少ない内視鏡的手術が推奨されるものと思われる。

以上のように、AChR 抗体もしくは MuSK 抗体が陽性の MG 患者に関しては、診断から治療のアルゴリズムが定まりつつある。我国の医療供給体制の中で、診断と治療は、患者の生活圏を

含む医療圏の中で完結することが望ましい。また、認知症や脳血管障害、パーキンソン病などの患者数が多い疾患の診療に対応しなければならぬ神経内科医の診療現場を考慮すると、診断から標準的治療につながるわかりやすいMGの診断・治療アルゴリズムの整備が望まれるため、今回の提案はその目的を果たしたと考えられる。ステロイドの投与方法に関しては、外来での実施を前提としたMGTX studyの方法を踏襲し、安全で効果が期待できる方法となっている。我国では患者の外来受診が、他の国々に比較して比較的容易であるため、経過を観察しながら、さらに早いステロイドの増量、減量も可能であると思われる。一方、残された課題は患者の約10%程度を占める、AChR抗体とMuSK抗体が共に陰性の患者の診断と治療の方針策定である。このような患者に対する診断に関しては、MGを専門とする医師がいる医療機関との連携による診断と治療のプロセスを構築する必要がある。また、安全に内視鏡的胸腺摘除術が出来る医療施設との連携体制も整備する必要がある。本アルゴリズムは、治療の画一化を目指すものではなく、MG専門家による診療改善の努力を妨げるものでもない。国民一人一人が、その生活圏の中で、エビデンスに基づいた安全で有効な、より負担の少ない医療を受けられるための提案である。

結 論

平成28年度に改訂されたMG診断基準と2016年8月に発表されたMGTX studyの胸腺腫を合併しないMG患者に対する拡大胸腺摘除術の安全性・有効性に関する研究結果を考案し、MGの診断から治療に至るアルゴリズムを検証した。

文 献

1. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-522.

2. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:970-977.
3. Ettinger DS, Riely GJ, Akerley W, et al. Thymomas and thymic carcinomas: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2013;11:562-576.
4. Reddel SW, Morsch M, Phillips WD. Clinical and scientific aspects of muscle-specific tyrosine kinase-related myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2014;27:558-565.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

図 MG 診断と標準的治療のアルゴリズム

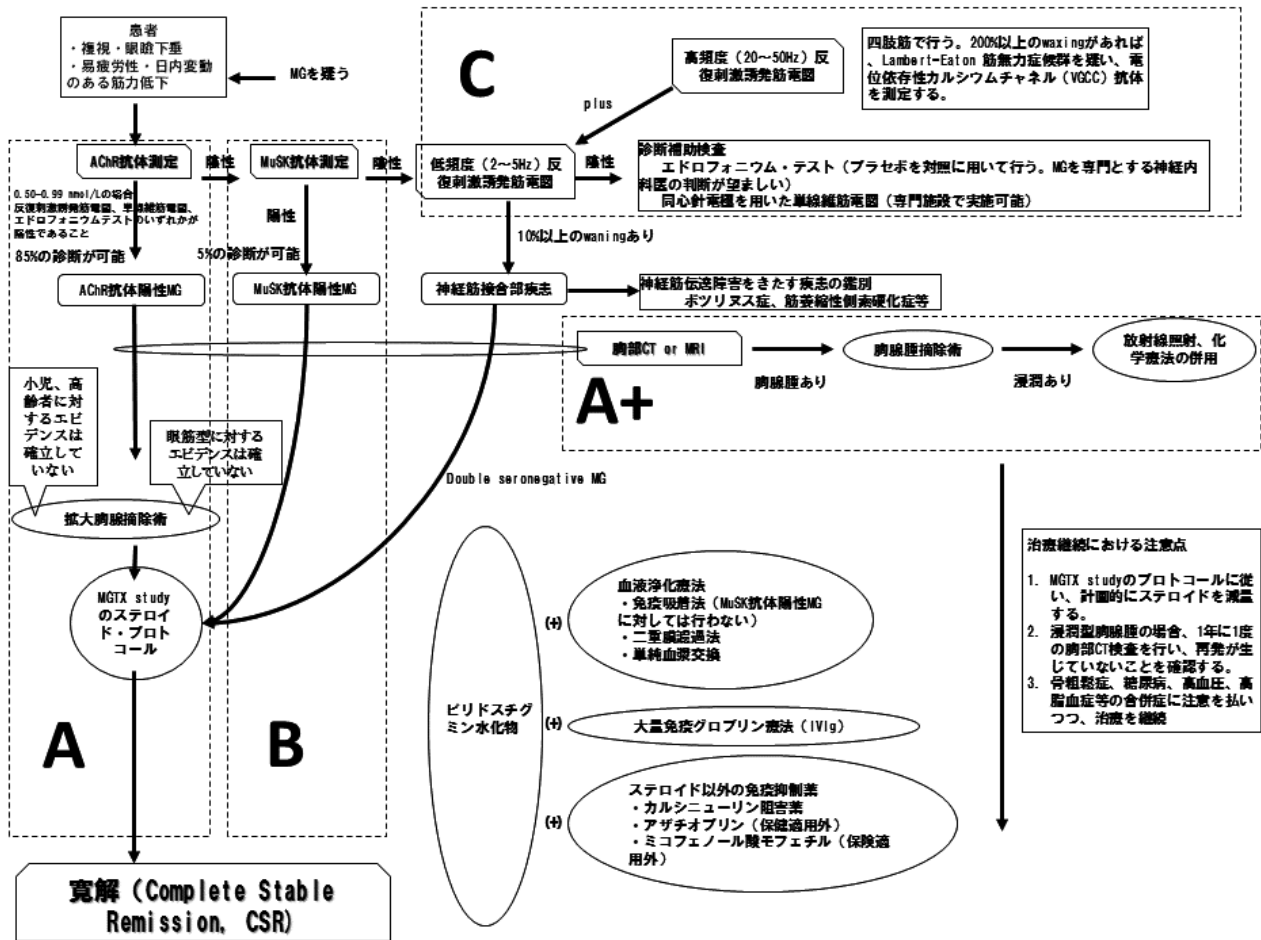


表 ステロイド（プレドニゾン）プロトコール

投与開始と維持量

1. 全ての患者は、10mgごとに増量する隔日投与方法で服用し、最大投与量は1.5 mg/kg (BW) もしくは100 mgの少ない方とする
2. 最大投与量を維持する期間は、*MMSが達成されるまでとする
3. もし、服用開始後4か月までで、*MMSが達成できない場合は、プレドニゾンを120 mg 隔日まで増やしてもよい

薬剤減量プロトコール

1. *MMSが達成されたら、一日当たりのピリドスチグミンを、週当たり60 mg づつ減量し、1日当たり240 mg以下とする
2. *MMSが達成されたら、2週間ごとに10mgづつプレドニゾンを減量する。40 mg隔日となった時点で、2週間ごとに5 mg づつ減量する。

MG症状の増悪が疑われた場合の対処法

1. プレドニゾンを2週間ごとに10 mg づつ、*MMSが達成されるまで増量する（当初の最大量を超えて投与してはいけない）

*MMS: minimal manifestation status