

胸腺摘除後 MG クリーゼの術前危険因子：メタアナリシス

分担研究者 本村政勝^{1,2)}

共同研究者 赤石哲也^{3,4)}、白石裕一²⁾、吉村俊祐²⁾、阿部倫明³⁾、石井正³⁾、青木正志⁴⁾

研究要旨

重症筋無力症(MG)性クリーゼは、MG 患者の生命を脅かす状態であり、胸腺摘除がその危険因子となることが知られています。術後筋無力症 (post-operative myasthenic crisis: POMC) の発生を増加させる術前因子は数多く示唆されているが、明確な危険因子として結論付けられた報告はありません。そこで、メタ分析を実施して、適格な症例対照研究での POMC の発生に関する術前の危険因子を評価した。

その結果、合計 10 件の原著論文がシステマチックレビューされ、メタ分析により POMC の危険因子として、術前の延髄症状、クリーゼの既往、MG 重症度の 3 因子 ($p < 0.00001$) および肺活量の低下 ($p = .002$) が特定された。術前の球症状の存在は、最も不均一性が低く、POMC の最も信頼できる術前リスクであることが示唆された。術前の延髄症状の存在は、POMC の発生の容易に識別可能な危険因子です。術前クリーゼの既往は、POMC のリスクをさらに増加させます。これらのリスクのある患者には特別な注意が必要であり、胸腺摘除時に POMC を注意深く監視する必要がある。

【研究目的】

厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班の報告では、術後クリーゼ (post-operative myasthenic crisis: POMC) を含む重症筋無力症(Myasthenia gravis: MG)に因るクリーゼ頻度は、14.8% (1987 年)、10.9% (2002 年)、13.3% (2006 年) と報告されている¹⁾。さらに、日本 MG レジストリー多施設研究(JAMG-R, 2012 年)の結果では、MGFA Class V:9.1%と報告されており²⁾、MG 患者の 10 人に 1 人は、クリーゼを経験していることになる。以上の統計学的結果より、MG 治療を行っている医師にとって、クリーゼを予測する

ことは非常に重要である。著者らは、経験的にクリーゼの予測因子と考えられる進行性の嚥下障害に注目し、医師だけでなくメディカルスタッフのために、テッシュペーパー徴候を報告してきた¹⁾。本研究では、「嚥下障害などの球症状が、クリーゼ発症の予測因子になるか？」という命題に対して、対象を POMC 患者に限定してシステマチックレビューとメタアナリシスを行った³⁾。

【研究方法】

医学分野の代表的な文献情報データベースに掲載されている論文のうち、POMC のリスク因子を検証した原著論文を集計した。“postoperative myasthenic crisis”, “risk factors [MeSH]”, “myasthenic crisis”, and “thymectomy [MeSH]” をキーワードとして、MEDLINE、PubMed、Cochrane Library、Embase、及び、Google

-
- 1: 長崎総合科学大学工学部工学科
医療工学コース
 - 2: 長崎大学病院脳神経内科
 - 3: 東北大学大学院 総合診療部
 - 4: 東北大学大学院 神経内科

Scholar データベースを 2018 年 12 月まで検索した。それらの各研究におけるサンプルサイズ、POMC の発症率、及び、リスク因子(性別、発症時年齢、BMI、罹病期間、クリーゼの既往、球症状、重症度、胸腺腫、呼吸機能障害、AChR 抗体価、ステロイド、免疫抑制薬、手術法など)についてメタ解析を行った。

【研究結果】

1) POMC の危険因子を考察した原著論文は 10 件あった。これらの研究論文は、中国、韓国、イタリア、及び、本邦から報告され、POMC の頻度は、平均 $16.7 \pm 8.6\%$ (5.6% から 30.3%) であった (Table 1)。

2) POMC の危険因子としては、クリーゼの既往、球症状、および、重症度の 3 因子 ($P < 0.00001$)、ピリドスチグミンの 1 日内服量 ($P = 0.001$)、及び、%VC ($P = 0.002$) が統計学的に有意であった (Table 2)。一方、性別、ボディマス指数、発症時年齢、罹病期間、胸腺腫、AChR 抗体価、ステロイド、免疫抑制薬、及び、胸腺摘除に関わる因子(術式、手術時間、及び、出血量)では、その有意性は認められなかった。

【考察】

本研究では、POMC のシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。選択された原著論文の POMC の頻度は平均 $16.7 \pm 8.6\%$ 、 $n=10$ で、本邦の一般的なクリーゼ頻度より高かった。その理由は、韓国と中国からの POMC 頻度が 20%以上と高かったためである。POMC の危険因子としては、クリーゼの既往、球症状、および、重症度の 3 因子が有意 ($P < 0.00001$) であった³⁾。さらに、術前の球症状の存在は、最も不均一性が低く、POMC の最も信頼できる術前リスクであ

ることが示唆され、臨床的に有用である。その後、ほぼ同じ結論に至ったメタアナリシスが報告された⁴⁾。これらのメタアナリシスは医薬品の有効性の論文とは違い、否定的な結果が公表されにくいと言う出版バイアスが入る余地は少なく、エビデンスレベルとしては信頼性の高い結果と思われた。今後、サンプルサイズがより大きな多施設共同コホートで、POMC の条件を外し、MG クリーゼの予測因子に関する今回の知見を試みたい。

【結論】

POMC を予測する危険要因として、クリーゼの既往、球症状、および、重症度が確実である。

【文献】

- 1) 赤石哲也、青木正志、白石裕一、本村政勝: 重症筋無力症と呼吸障害 脳神経内科 2019;90:512-519.
- 2) 村井弘之、他: 多施設共同研究による重症筋無力症の臨床免疫学的病態解明 -Japan MG Registry Study-. 福岡医誌 2015;106:309-315.
- 3) Akaishi T, Motomura M, Shiraishi H, Yoshimura S, Abe M, Ishii T, Aoki M. Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): A meta-analysis. J Neurol Sci. 2019;407:116530.
- 4) Geng Y, Zhang H, Wang Y. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99:e18622.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況 なし

特許取得: なし 実用新

Table 1
List of the enrolled case-control studies for the meta-analyses

Author (ref)	Country (Enrollment period)	POMC : non-POMC (n) [Male : Female]	Age at surgery (POMC +/-)	Preoperative risks for POMC (POMC vs non-POMC)						Other suggested preoperative risks	
				Respiratory dysfunction	Bulbar symptom (Yes/No)	Severity (Osseman or MGFA ≥ III)	History of MC (Yes/No)	Anti-AChR-A b titer [nmol/L]	Daily dose of PB [mg]		Thymoma
Ando ⁽²⁾	Japan	10:45	[Age ≥ 60]	N.E.	N.E.	[MGFA2 II]	p=0.0004	p=0.009	N.E.	p=0.092	Unstable preoperative MG symptom (p=0.003)
	2000-13	[25:30]	p=0.72			(p=0.28)					
Choi ⁽⁶⁾	Korea	12:36	[Onset age]	[NVC]	p=0.19	N.E.	p=0.0024	p=0.38	p=0.045	Thymoma only	Preoperative disease duration ≤ 3 months (p=0.0009)
	1996-09	[23:25]	p=0.39	p<0.001							
Kanai ⁽⁷⁾	Japan	17:258	46±16/49±16:	[NVC]	p=0.0014	p=0.0016	N.E.	p=0.78	p=0.10	p=0.048	Preoperative disease duration ≤ 3 months (p=0.0009)
[Deriv.]	2002-14	[106:169]	p=0.38	p<0.0001							
Kanai ⁽⁷⁾	Japan	5:113	44±10/52±15:	[NVC]	p=0.068	p=0.59	N.E.	N.E.	p=0.049	p=1.00	
[Valid.]	2002-14	[46:72]	p=0.24	p=0.0052							Operation time (p=0.027)
Koizumi ⁽⁸⁾	Japan	6:57	62±12/55±16:	[NVC]	p=0.025	p=1.00	p=1.00	p=0.055	[Usage]	p=1.00	
	2003-09	[22:41]	p=0.30	p=0.37					p=1.00	p=1.00	Incomplete thymus resection (p=0.043)
Lee ⁽⁹⁾	Korea	10:136	Median: 25 /	[FVC]	p=0.043	p=0.0061	p=0.14	p=0.28	p=0.29	p=1.00	Decreased response of facial muscles on RNS (p<0.001)
	2007-12	[36:110]	35: p=0.16	p<0.001							
Leuzzi ⁽¹⁰⁾	Italy	22:155	[Age ≥ 60]	[NVC ≥ 80%]	p=0.0020	p=0.14	p=0.071	p=0.14	[Usage]	p=0.23	Body mass index ≥ 28 (p=0.0020)
	1996-11	[70:107]	p=0.055	p=0.025					p=0.083		
Li ⁽¹¹⁾	China	51:122	46±12/47±12:	N.E.	p=0.0022	p=0.126	p=0.049	N.E.	p=0.36	Thymoma only	Incomplete thymus resection (p=0.025)
	2000-13	[90:83]	p=0.63								
Nan ⁽¹²⁾	Korea	20:46	Median: 43 /	[FEV1]	p=0.0069	p=0.015	p<0.0001	p=0.55	p=0.16	p=0.59	Use of immune-suppressants (p=0.007)
	1997-07	[23:43]	44: p=0.55	p=0.009							
				[FVC]	p=0.018						
Watanabe ⁽¹⁾	Japan	14:108	47±19/44±16:	[NVC]	p=0.0001	p=0.010	p=0.032	p=0.0046	p=0.97	p=0.32	WHO classification ≥ B2 (p=0.03)
	1985-02	[30:92]	p=0.56	p=0.18							
Xiao ⁽¹⁴⁾	China	13:114	[Age ≥ 50]	[FVC]	p=0.040	p=0.28	N.E.	N.E.	[Usage]	Thymoma only	
	1997-07	[68:59]	p=0.38	p=0.009					p=0.72	p=0.72	

Abbreviations: AChR-Ab, acetylcholine receptor binding antibody; Deriv., derivation cohort; FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; MC, myasthenic crisis; MG, myasthenia gravis; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; N.E., not evaluated; MG, myasthenia gravis; PB, pyridostigmine bromide; POMC, post-operative myasthenic crisis; RNS, repetitive nerve stimulation; Valid., validation cohort; VC, vital capacity.

Table 2
Calculated heterogeneity and effect size of potential risk factors for POMC.

Risk factor	Datasets (n)	τ^2	I^2 [%]	^a Odds ratio or ^b mean difference (95%CI)	p
Preoperative factors (Dichotomous variables)					
Bulbar symptoms	10	0.00	0	4.84 (3.22-7.28) ^a	< 0.00001
History of crisis	8	0.42	38	6.28 (2.98-13.24) ^a	< 0.00001
MGFA ≥ III/Osseman ≥ III	9	0.00	0	4.29 (2.61-7.05) ^a	< 0.00001
Immune suppressants	6	0.27	29	2.44 (1.11-5.35) ^a	0.03
Oral steroids	5	0.00	0	1.94 (1.11-3.40) ^a	0.02
Male propensity (Sex)	11	0.00	0	1.09 (0.78-1.54) ^a	0.61
Thymoma	8	0.02	3	1.54 (0.95-2.49) ^a	0.08
VATS	5	0.06	11	0.96 (0.49-1.89) ^a	0.91
Preoperative factors (Continuous variables)					
Low %VC	4	50.3	66	-14.38 (-23.28 - -5.48) ^b	0.002
Pyridostigmine dose (mg/day)	6	18.5	4	28.01 (10.98-45.04) ^b	0.001
Disease duration (months)	4	509	96	-17.20 (-40.11-5.70) ^b	0.14
Age at thymectomy	5	5.90	28	-1.07 (-5.05-2.92) ^b	0.60
BMI	4	2.05	57	-0.22 (-2.13-1.68) ^b	0.82
AChR-Ab titer (nmol/L)	6	1.10	26	0.36 (-1.40-2.11) ^b	0.69
Surgical duration (min)	3	0.00	0	15.53 (0.36-30.70) ^b	0.04
Blood loss (mL)	3	0.00	0	43.57 (-17.20-104.34) ^b	0.16