

<シンポジウム(4)-10-4> MG 治療の現状を知り、今後を考える

重症筋無力症治療におけるカルシニューリンインヒビターとIVIgの役割

中根 俊成¹⁾²⁾

要旨：今回われわれは Japan MG registry で集積した 676 例のデータを基に、カルシニューリンインヒビター (CNIs) と免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) の使用状況、効果等を解析した。

CNIs は約半数の MG 症例においてもちいられており、その治療効果および経口プレドニゾロンの減量に有効であることを確認した。今後は両者の使い分けについてさらに解析を進める必要がある。

IVIg はより重症・難治例で使用されていることが多い。IVIg の有効性はすでにみとめられているものの、施行の際の responder/non-responder の予測など検証すべき事項は多く、本邦においてさらに症例の集積、解析をおこなうべきであろう。

(臨床神経 2013;53:1309-1311)

Key words：重症筋無力症、カルシニューリンインヒビター、免疫グロブリン大量静注療法

はじめに

重症筋無力症 (MG) の治療のなかでカルシニューリン・インヒビター (CNIs) と免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) は新しい免疫治療のオプションとして登場した¹⁾。前者は経口プレドニゾロン (PSL) の economizer として、もしくはそれに替わる内服薬として、そして後者は血液浄化療法と同等の効果を有する治療法として、である。今回われわれは Japan MG registry (JAMG-R) で集積した 676 例のデータを基に、CNIs と IVIg の使用状況、効果や副作用を解析した。そして MG 治療においてどのように使われていくべきか、という位置づけについて考察をおこなった。

MG 治療における CNIs

日本において CNIs が MG 治療にもちいられるようになったのは 2000 年にタクロリムスが「全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難なばあい)」に適応を取得したことに遡る。それまでの基礎的研究、臨床試験の積み重ねがあったことはいうまでもないが²⁾³⁾、この後 2006 年にはシクロスポリンが「全身型重症筋無力症」、そしてタクロリムスが「(すべての)重症筋無力症」についての適応認可がなされている。細胞内シグナル伝達に関与するタンパク質ホスファターゼの一種であるカルシニューリンの阻害剤である本薬は「イムノフィリンを介した主に T cell の機能抑制」により免疫調節をおこない、MG において治療効果を発揮する。今回の

JAMG-R 調査では 676 症例のうち 331 症例 (49.0%) で CNIs の使用がなされていた。このうち解析可能であった CNIs 使用群 (320 症例) と CNIs 非使用群 (345 症例) 間で 1) 臨床像 (エントリ時年齢・発症年齢・罹病期間・MG 発症から免疫治療が開始されるまでの期間・MGFA 分類・QMG スコア・MG composite scale), 2) MG の症状 (球症状・MG クリーゼの既往・純粹眼筋型・眼球運動障害), 3) MG に関連した自己抗体 (抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体・抗 muscle specific kinase (MuSK) 抗体), 4) 他の免疫治療の導入など (経口プレドニゾロン (PSL) ピーク時用量・アザチオプリン使用・血液浄化療法・免疫グロブリン大量静注療法・胸腺摘出術および胸腺病理組織結果) の比較検討をおこなった。上記 1) から 4) についての結果は下記の通りであった。

- 1) 発症から免疫治療が開始されるまでの期間は CNIs 使用群で有意に短く、MGFA 分類および QMG スコアでは CNIs 使用群が有意に重症であり、医師の観察と患者の申告による MG composite scale も CNIs 使用群で有意に高値であった。
- 2) CNIs 使用群で球症状、純粹眼筋型、眼球運動障害、クリーゼの既往のいずれも有意に高率にみとめた。
- 3) 抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体の陽性率については両群間で有意差をみとめなかった。
- 4) 経口 PSL ピーク時用量は CNIs 使用群で有意に多く、アザチオプリン使用・血液浄化療法・免疫グロブリン大量静注療法などの他の免疫治療の導入経験も CNIs 使用群で有意に多かった。胸腺病変に関しては胸腺摘出術の施行率は CNIs 使用群で有意に多く、また胸腺腫を有する割合も CNIs 使用群で有意に多かった。

¹⁾ 長崎川棚医療センター臨床研究部 [〒 859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005-1]

²⁾ 長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター神経内科

(受付日：2013 年 6 月 1 日)

さらに今回の調査研究におけるタクロリムス使用群 (208 例) とシクロスポリン使用群 (112 例) の比較からは下記の傾向がみえる。

- ・シクロスポリンは重症例・難治例に使用されている。他の免疫治療の導入経験も多い。
- ・タクロリムスは純粹眼筋型にもちいられている。
- ・シクロスポリンは治療効果は十分であるものの副作用も多い。
- ・両者とも経口 PSL の 50% 以上の減量に寄与している。

上記の傾向はタクロリムスとシクロスポリンの相互変更にも作用していると考えられているが、これについては今後さらに CNIs の変更という観点からの症例の集積、解析が必要であろう。そしてそうすることにより CNIs の使い分けなどが明確になると考える。

MG 治療における IVIg

今回の解析では IVIg 導入症例は 62 症例 (9.2%) であった。IVIg 導入群はたとえば CNIs 使用群とくらべてもさらに重症・難治例が多いことが MGFA 分類や QMG スコアから確認された。MG 症状としても球症状を有する症例が多く、またクラーゼの既往についても同様の傾向であった。またアザチオプリンや血液浄化療法など他の免疫治療の導入に関しても CNIs 使用群とくらべても多かったことは上述のように MG として重症例・難治例の免疫治療の重要なオプションとなりつつあることを窺がわせた。

おわりに

CNIs がすでに MG 治療に欠かせない存在であることは、治療にもちいられている症例数の多さ、そして治療効果の面からも明らかである。本薬は通常の免疫調節作用に加え、生理学的作用も有することが報告されており⁴⁾、CNIs における pleiotropic effect についても解析が今後進むことが期待さ

れる。タクロリムスは fixed dose で安全な治療を求める症例、シクロスポリンは投与量調整により柔軟な治療を求める症例においてそれぞれ有効性を発揮していると考えられる。

IVIg は日本における症例の蓄積とその解析を発信していく必要があろう。これまで IVIg の効果は血液浄化療法との比較検討によって語られることが多く、そこからこの治療法に responder であるか、non-responder であるかの解析に進んでいることが多い。QMG スコア、single fiber EMG、MG に関連する自己抗体プロファイルなどが IVIg の効果に影響すると報告されているが⁵⁻⁷⁾、本邦における検証が今後必要であろう。

※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) Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43:428-435.
- 2) Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, et al. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;28:570-574.
- 3) Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, et al. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:448-450.
- 4) Nakata M, Kuwabara S, Kawaguchi N, et al. Is excitation-contraction coupling impaired in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol* 2007;118:1144-1148.
- 5) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
- 6) Barnett C, Wilson G, Barth D, et al. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:94-97.
- 7) Bril V, Barnett-Tapia C, Barth D, et al. IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1275:1-6.

Abstract**Calcineurin inhibitors and IVIg in the treatment of myasthenia gravis**Shunya Nakane, M.D.¹⁾²⁾¹⁾Department of Clinical Research, Nagasaki Kawatana Medical Center²⁾Department of Neurology, Nagasaki Kawatana Medical Center

Calcineurin inhibitors (CNIs) and intravenous immunoglobulin (IVIg) are immunomodulatory treatments used to treat patients with myasthenia gravis (MG). The objective of this study was to describe the clinical features of MG treated with CNIs or IVIg. To characterise the clinical features of myasthenic symptoms in MG treated with CNIs compared with MG treated without CNIs. Patients with MG (676 cases) underwent a multidisciplinary clinical examination (quantitative MG score for disease severity (QMG score), MG composite, etc), and we extensively reviewed the case histories with current clinical and laboratory evaluations. We confirmed CNIs were safe and effective in the treatment of MG in association with reduction of corticosteroids. IVIg have efficacy in reducing QMG score in patients with moderate to severe MG.

(Clin Neurol 2013;53:1309-1311)

Key words: myasthenia gravis (MG), calcineurin inhibitors (CNIs), intravenous immunoglobulin
