

# 論 文 要 旨

Efficacy and safety of tacrolimus as long-term monotherapy for myasthenia gravis  
(重症筋無力症に対する長期単剤療法としてのタクロリムスの有効性と安全性)

関西医科大学神経内科学講座  
(指導：薬師寺 祐介 教授)

井 谷 公 美

## 【研究目的】

重症筋無力症(MG)は、神経筋接合部のアセチルコリン受容体(AchR)をはじめとした標的抗原に対する自己免疫疾患で、骨格筋の筋力低下を来す。従来、MGの初期免疫療法として高用量経口ステロイド療法が広く使用されてきたが、導入時の初期増悪の危険性やステロイド長期使用に伴う副作用が問題であった。そこで、近年、経口ステロイド量は少量とし早期からタクロリムス(Tac)などの免疫抑制剤との併用療法が一般的で、反応不良時にはステロイドパルス療法(HMP)、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)、血液浄化療法(PLEX)などの強化治療を積極的に行うことが推奨されている。

これまで、初期免疫療法として Tac 単剤投与での MG に対する治療効果を確認した報告は少なく、有効性については未だ確立されていない。そこで、本研究では、MG 患者に対する初期免疫療法として、Tac 単独療法の有効性と安全性について長期にわたり前向きに検討を行った。

## 【研究方法】

本研究は関西医科大学の倫理審査の承認のもと行われた単一施設、オープンラベル、非盲見の前向き臨床試験である。2009年10月から2011年12月までの期間に、当院で診断した免疫治療未介入のMG患者に対し、Tacの内服療法を開始した。「軽微な筋力低下は存在するが、日常には支障がない状態(minimal manifestation(MM))」またはそれ以上(MM or better)までの症状改善を治療目標とした。拡大胸腺摘除術の追加に関しては日本神経治療学会ガイドラインに則り適応者を検討し、手術は治療開始1ヶ月以内に施行した。初回評価時(治療開始3週 or 術後1~2週)にMM or betterに至らなかった場合、重症度に応じてHMP、IVIg、PLEXのいずれかの強化治療を追加した。

QMGスコア・MG-ADLスケールの評価を、治療前と6ヶ月後及び最終評価時(2015年6~9月)に行った。また、抗AchR抗体価の経過も確認した。

## 【結果】

解析対象は長期治療経過を確認し得た14例(年齢中央値66.8歳、罹病期間中央値11ヶ月)である。8例はTacのみで41ヶ月以上MM or betterを維持できた。6例は、1コースの強化治療でMM or betterに至ったが、1例は9ヶ月後に症状の再燃を認め、さらに1コースの強化治療を要した。

全体での経時的改善に関する解析では、QMGスコア(治療前中央値8.0)は、治療開始6ヶ月後に2.0に、最終評価時に2.5と有意に低下した(対治療前: 各々 $p=0.001$ ,  $p=0.002$ )。MG-ADLスケール(治療前中央値6.0)も、6ヶ月後に1.0、最終評価時に0.5(対治療前: 各々 $p=0.001$ ,  $p=0.002$ )といずれも有意に改善した。抗AchR抗体価(治療前中央値38.5 nmol/L)は、6ヶ月後に5.5 nmol/L、最終評価時に3.7 nmol/Lまで低下した。

改善程度で分けた2群間での解析(早期改善群 vs. 強化治療必要群)では、両群の性別・年齢・罹病期間に差はなかったが、治療前QMGスコア中央値(7.0 vs. 15.0)、

MG-ADL スケール中央値(4.5 vs. 7.0)と、いずれも強化治療必要群で有意に高かった(各々 $p=0.043$ ,  $p=0.029$ )。

Tac による重篤な副作用は認めず、41 ヶ月以上の治療継続が可能であった。

#### 【考察】

今回の前向き研究は、小規模ながらも、MG に対する初期治療として、Tac 単独投与での治療開始の有効性(42%に強化療法追加を要するも、最終評価で全例が目標レベルに到達)、及び安全性(重篤な副作用なし)が示唆された。MG は長期的に経口免疫抑制治療を必要とする疾患であり、長期・高用量のステロイド剤が必要となることも多い。Tac は本邦で MG に対して保険適応となっており、腎機能障害や耐糖能に留意する必要があるが、比較的簡便に使用できる薬剤である。

本研究は、症例数が少ない点に研究上のリミテーションはあるものの、MG の長期的治療戦略上の脱ステロイド治療の選択肢を示唆するもので、神経難病の代表である本疾患の将来的な治療指針構築の一助となるものと考えられる。