

パチー患者 18 名、ミオパチー患者 11 名を用いた。

- (2) 方法：正中神経を手関節部で電気刺激し、短母指外転筋 CMAP および母指先端においた加速度計を用いて運動誘発波形を記録した。CMAP と運動誘発波形の立ち上がり潜時差を興奮収縮連関時間 (E-C coupling time: ECCT) と定義した。ECCT を正常群と各疾患群で比較した。MG 群のなかで各自己抗体の有無により患者を二群にわけて ECCT を比較した。

(倫理面への配慮) 本研究は、千葉大学医学部の倫理規定を遵守して行った。個人情報保護を遵守するため、集計・解析はすべて匿名化のもとに行い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

興奮収縮連関時間 (ECCT) は、正常対照 (2.6 [0.1]ms; 平均[標準誤差]) と比較して MG 群 (2.9 [0.1] ms ; p=0.01)、ニューロパチー群 (3.0 [0.2] ms ; p=0.03)、ミオパチー群 (3.2 [0.3] ms ; p=0.04) といずれの疾患群でも有意に延長していた (図 1)。CMAP 振幅は正常対照と比較してニューロパチー群で有意に低下していたが (p=0.006)、MG 群、ミオパチー群では有意差はみられなかった。抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体、抗 ryanodine 受容体抗体群とも正常対照よりも ECCT の有意の延長がみられたが、MG 患者内で抗 MuSK 抗体、抗 ryanodine 受容体抗体陽性者と陰性者を比較すると、陽性者で ECCT が延長する傾向がみられたが、有意差はなかった。FK506 投与群では、非投与群より有意に ECCT は短かった。

考察

加速度波形と複合筋活動電位の潜時差により、MG、ニューロパチー、ミオパチーの各群で有意な ECCT の延長が認められた。ニューロパチー群では有意に複合筋活動電位振幅が低下しており、ECCT の延長は筋線維伝導速度の速い運動単位の脱落により説明可能であると思われる。一方、ミオパチーは筋組織そのものの障害・変性により興奮収縮連関は障害され ECCT が延長することが予想される。MG において複合筋活

動電位振幅の低下を伴わずに ECCT の延長が認められた機序として興奮収縮連関の障害と二次的に筋の器質的変化が起こった可能性の二つが考えられる。抗 AChR 抗体は補体介在性に組織障害を起こすことが知られている。また ryanodine 受容体は興奮収縮連関において重要な役割を担っており、抗 ryanodine 受容体抗体により興奮収縮連関が障害される可能性が考えられたが、この抗体の有無で ECCT 延長の程度に有意差はみられなかった。しかし抗 ryanodine 受容体抗体陰性患者においても ECCT は延長しており、これらの結果は複数の抗体により ECCT が影響されることを示しており、抗 ryanodine 受容体抗体の関与を否定するものではないと思われた。また、FK506 投与群において ECCT の短縮が認められた。同剤は ryanodine 受容体を介して筋小胞体からのカルシウムイオン放出を促進するため、興奮収縮連関に促進的に作用した可能性が考えられる。

結論

MG において興奮収縮連関は障害されているものと思われた。この障害に抗 ryanodine 受容体抗体が関わっていることを証明する結果は得られなかったが、この問題については今後さらに検討を要する。また、FK506 が興奮収縮連関に促進的に作用することが支持された。

健康危険情報

特になし

知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

徳島大学病院における重症筋無力症 96 例の検討

分担研究者 梶 龍児¹⁾
共同研究者 松井 尚子¹⁾、中根 俊成¹⁾、中川 靖士²⁾、
近藤 和也²⁾、門田 康正²⁾、三ツ井貴夫³⁾、松本 俊夫³⁾

研究要旨

徳島大学病院では従来、重症筋無力症 (MG) 患者に対して胸腺摘出術を積極的に行ってきた。平成 15 年の神経情報医学講座開設に伴い、神経内科と胸部外科による合同診療が現在行われている。今回我々は当院における MG 患者の①臨床的特徴および傾向、②免疫背景、③胸腺組織と臨床像の関連を明らかにするため解析を行った。結果としては発症数の増加、手術例数の減少傾向、発症年齢の高齢化を認めた。その他、悪性腫瘍、自己免疫疾患の合併についても検討した。クリーゼ予測因子としては胸腺腫の合併、なお胸腺過形成 MG では若年女性が多く、胸腺摘出術が有効である症例が多かった。

A. 研究目的

当院における MG 患者の疫学的傾向(発症年齢、手術までの期間、治療法)ならびに臨床的特徴(経過)、免疫背景、胸腺組織の解析をまず行った。

- ・ クリーゼ発症群の特徴
 - ・ 2000 年の Neurology 誌に米国神経学会小委員会から、MG 患者における胸腺摘出術について、胸腺腫を伴わない MG に対する治療法として胸腺摘出術が有効であるという根拠はないと報告された。当院での手術症例に基づき、胸腺組織と臨床像の関連を明らかにし、胸腺摘出術が有効である症例の特徴
 - ・ ステロイドの投与方法など個々の症例に見合った治療法
- について追求することを目的とした。

B. 研究方法

以下の4つのカテゴリーを調査

①発症年齢、性別、手術時の年齢、発症から手術までの年数、発症時の Osserman 分類・MGFA 分類・MG-ADL score (total, ocular, bulbar)

②治療の有無と施行時期抗コリンエステラーゼ薬経口プレドニゾロン薬ステロイドパルス治療免疫抑制薬/タクロリムス血漿交換療法γ-グロブリン治療

③臨床経過(クリーゼの有無、MGFA Postintervention Status)初発時抗AchR抗体価とその推移、抗MuSK抗体)自己免疫疾患の合併、自己抗体のチェック悪性腫瘍の合併

④胸腺摘出術施行の有無

胸腺の組織分類

(正常、過形成、胸腺腫)

これらのデータをもとに

- ・「クリーゼ発症群」-「非クリーゼ発症群」の比較
- ・胸腺腫合併MGにおける「クリーゼ発症群」-「非クリーゼ発症群」の比較
- ・「胸腺腫合併MG」-「胸腺過形成MG」-「正常胸腺MG」の比較
- ・昭和62年高守らの重症筋無力症疫学調査報告との比較を行った。

C. 研究結果

年代別調査の結果として:

- ① 発症数の増加、手術例数の減少傾向。
- ② MG 発症年齢の高齢化傾向。
- ③ 診断確定から手術までの期間短縮。

1) 徳島大学 神経情報医学(神経内科)

2) 同 病態制御外科学

3) 同 生体情報内科学

④ 関連自己免疫疾患の合併はこれまでの報告より高い傾向。

⑤ 悪性腫瘍合併はやや低い傾向。

グループ間比較の結果として：

① クリーゼ予測因子：胸腺腫合併。

② 非クリーゼ発症の因子：高齢発症。

③ 胸腺腫合併 MG における非クリーゼ発症の因子：年齢，自己免疫疾患の合併。

④ 胸腺腫合併例，胸腺過形成合併例，正常胸腺例を比較した場合，胸腺過形成合併例 MG では若年女性例が多く，抗 AchR 抗体価が高く，寛解例も多い。また胸腺摘出術が有効な例が多い（＝寛解例の特徴とも重なる）。

以上の結果が得られた。

D. 考察

結果に関しては昨今の MG の臨床疫学的報告に合致するものである。とくに発症年齢の高齢化は臨床の現場においてもこれまで若年者にみられていた MG と治療の面において異なった反応をするケースが多く、若年者 MG との病態の異同、治療のストラテジーを確立していく必要がある。

非高齢者で、自己免疫疾患の合併、過形成例では胸腺摘出術の効果が得られる可能性が高いと考えられる。今後胸腺腫の Masaoka 分類（病期）、WHO 分類（組織）を行い、症状（病型、ADL スコアの推移）ならびに経過（クリーゼ、寛解）との関連を今後検討する必要があると思われる。

またステロイド使用については、術前と術後に明らかな差異がなく、今後の症例の蓄積が待たれる。

以上のように考察を行ったが、本年 2006 年には本邦の MG 疫学調査が行われる予定であり、そのパイロット版として今回の検討は意義のあるものと考えた。

E. 結論

これまでの報告にあるとおり、発症年齢は 30 歳、50 歳前後に 2 峰性のピークを認めている。発症年齢の高齢化を反映して、2000 年代より手術例数は減少傾向である。クリーゼ予測因子として明らかな特徴は胸腺腫合併のみであった。胸腺過形成 MG では若年女性が多く、抗 AchR 抗体価が高く、胸腺摘出術が有効である例が多かった。

F. 健康危険情報
なし

G. 知的所有権の出願・登録状況
特許取得：なし
実用新案登録：なし。

重症筋無力症の長期タクロリムス治療に関する検討

分担研究者 吉川弘明¹⁾²⁾

共同研究者 古川 裕²⁾、岩佐和夫²⁾、丸田高広²⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

タクロリムスは主要な免疫抑制剤として重症筋無力症 (MG) の治療に使用されている。我々は当科で経験した MG 症例についてレトロスペクティブに解析し、タクロリムスの長期的有用性につき検討した。免疫抑制療法としてステロイドに加え、治療初期からタクロリムスを併用された群では、ステロイド単独療法群に比べ、治療開始 2.5 年後および 3 年後のステロイド使用量が少ない傾向にあった。またステロイドの減量困難な症例では、タクロリムス追加により臨床的に良好な状態を維持しながらステロイドの減量が可能であった。タクロリムスが関与すると思われる有害事象として、リンパ球減少、クレアチニンクリアランス低下、高カリウム血症、HbA1c の上昇、急性腎盂腎炎が見られたが、いずれも適切な対応により改善した。悪性腫瘍の発生は見られなかった。タクロリムスは長期的観点からも有効かつ安全に使用しうる免疫抑制剤であると考えられた。

研究目的

タクロリムスは本邦において 2000 年に重症筋無力症 (MG) の保険適応を取得して以来、主要な免疫抑制剤として MG の治療に用いられている。しかし、その長期的有用性については十分な成績が得られていない。そこで我々は長期的観点からタクロリムスの有用性、安全性についての検討を行った。

研究方法

以下の二つの解析方法により、タクロリムス治療効果を検討した。

- A. 1993 年から 2004 年までに当科で MG と診断された 86 例のうち、全身型、アセチルコリン受容体抗体 (AChRab) 陽性、初期治療により症状が安定し経過中も minimal manifestation¹⁾ を維持した 29 例を対象にタクロリムス投与群 (13 例) と非投与群 (16 例) に分類し、AChRab 値、ステロイド投与量、臨床重症度の経過をステロイド投与開始時より 3 年間レトロスペクティブに診療録を元に調査した。
- B. 長期間ステロイド減量が困難で、追加治療としてタクロリムスを投与された 9 例につき同様の項目をタクロリム

1) 金沢大学保健管理センター

2) 金沢大学大学院脳老化・神経病態学

ス投与開始時より3年間レトロスペクティブに診療録を元に調査した。

どちらの解析においてもタクロリムスの投与量は原則として3mg/日とし、血中濃度や副作用の有無を観察しながら適宜調整した。ステロイド投与量は連日使用量相当に換算し検討した。臨床重症度はMG-ADL scale²⁾により評価した。

研究結果

A-1) 患者背景

平均発症年齢、性別、胸腺腫合併の有無、初診時ADL scaleにタクロリムス投与群と非投与群の間で差がなかった。

(表1.)

A-2) 治療経過

AChRab 値、MG-ADL scale の推移には両群間で差を認めなかった。ステロイド投与量の推移については、タクロリムス投与群では2.5年後および3年後の時点で非投与群より少ない傾向にあった。

(図1.)

B-1) 患者背景

Aと同様の年齢、性別構成であった。

(表2.)

B-2) 治療経過

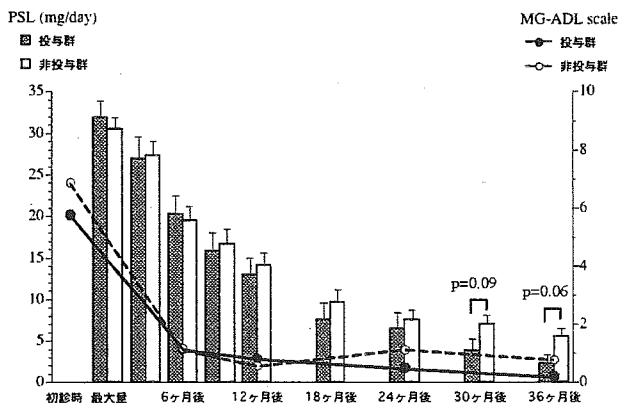
ステロイド投与量は、タクロリムス開始6ヶ月前から開始時点までは変化がなく、タクロリムス開始時点での平均ステロイド投与量は14.8 mg/日であった。タクロリムス開始6ヶ月後よりステロイド投与量は有意に減少し、3年後では平均7.2 mg/日となり減少率の平均は52.4%であった。MG-ADL scale、AChRab 値はタ

表1. タクロリムス投与群と非投与群との比較

	タクロリムス投与群 (13例)	タクロリムス非投与群 (16例)
MG 平均発症年齢 (歳)	44.8 (31.7 - 57.8)	47.9 (35.4 - 60.3)
性別 (男性/女性)	4/9	6/10
胸腺腫合併例	4	6
ステロイド投与量		
最大量	31.9 (27.6 - 36.3)	30.5 (27.5 - 33.5)
1年後	12.9 (8.5 - 17.4)	14.1 (10.8 - 17.3)
3年後	2.3 (-0.53 - 5.1)	5.5 (3.59 - 7.48)
ADL scale		
初診時	5.8 (4.2-7.3)	6.9 (5.4 - 8.4)
3年後	0.20 (-0.36 - 0.76)	0.79 (0.14 - 1.43)
AChRab 値 (pmol/ml)		
初診時	126.9 (15.1 - 238.7)	60.1 (18.6 - 101.6)
3年後	3.0 (0.6 - 5.3)	17.8 (2.7 - 32.9)

()は95%信頼区間

図1. タクロリムス投与の有無によるステロイド投与量およびMG-ADL scaleの推移の比較



クロリムス開始時点より3年間有意な変化を認めなかった。(図2.)

上記二つの解析で観察されたタクロリムスが関与すると思われる有害事象としては、リンパ球減少、クレアチニンクリアランス低下、高カリウム血症、HbA1cの上昇、急性腎盂腎炎があった。いずれも深刻な事態には至らず、適切な対応により改善した。悪性腫瘍の発生は見られなかった。

考察

解析 A では、タクロリムス投与群と非投与群の治療経過を治療初期より長期的に比較検討した。近年タクロリムスの長期使用に関する報告が散見されるが³⁾⁴⁾、タクロリムス投与の有無で比較検討した報告は未だ少ない。最近報告された非二重盲検による前向き比較試験⁵⁾ではタクロリムスを治療初期から併用することにより、初期治療期間の短縮と、長期的なステロイドの維持量を減少させようとしている。今回の我々の結果は統計学的有意差とはならなかったが、治療開始 2.5 年後および 3 年後で、タクロリムス併用群においてステロイドの投与量が少ない傾向にあり、タクロリムスを併用することにより長期的にステロイドの総投与量を少なくできる可能性があると考えられた。

解析 B ではステロイドの減量が困難であった症例を対象にタクロリムスの効果を検討した。解析 B で対象とした症例は、タクロリムス開始 6 ヶ月前から開始時点までステロイド投与量に変化なく、ステロイド減量困難例と考えられたが、タクロリムスを加えることにより良好な MG-ADL scale を維持しながらステロイドを減量することができた。この結果は、これまでに報告されているタクロリムスの長期的な有用性を支持するものと思われた。

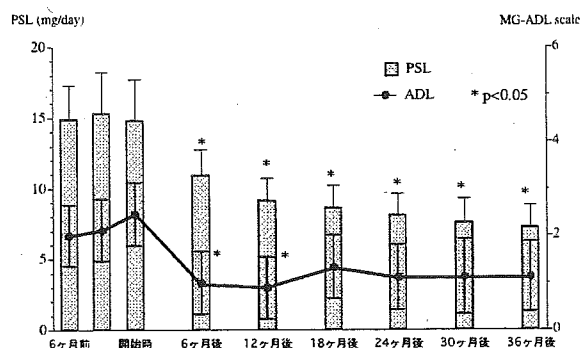
タクロリムスが関与すると思われる有害事象が数件見られたが、いずれも適切な処置により深刻な事態には至らなかった。また、3 年間の観察では悪性腫瘍の発生は見

表 2. タクロリムス追加投与例のまとめ

	タクロリムス 開始時	タクロリムス 開始 3 年後
平均年齢 (歳)	48.0 (35.6 - 60.4)	
性別 (男性/女性)	3/6	
罹病期間 (年)	12.6 (3.9 - 21.2)	
ステロイド投与量 (mg/日)	14.8 (8.1 - 21.5)	7.2 (3.3 - 11.0)*
ADL scale	2.44 (0.90 - 3.99)	1.13 (-0.63 - 2.88)
AChR 抗体価 (pmol/ml)	38.5 (10.1 - 67.0)	31.9 (12.0 - 51.7)

*p<0.05 ()は 95%信頼区間

図 2. ステロイド減量困難例におけるステロイド投与量および MG-ADL scale の推移



られなかった。以上より、タクロリムスは長期間にわたり安全に使用しうるものと考えられた。

結論

ステロイドの減量困難な症例では、タクロリムスの使用を考慮すべきである。また初期治療の段階よりタクロリムスを併用することにより、長期的にステロイドの総投与量を少なくできる可能性がある。

文献

- 1) Jaretzki A 3rd et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:16-23.
- 2) Wolfe GI et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile.

- Neurology 1999;52:1487-9.
- 3) Konishi T et al. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:448-50.
 - 4) Ponseti JM et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. Neurology 2005;64:1641-3.
 - 5) Nagane Y et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. Eur Neurol 2005;53:146-50.

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

小児期発症重症筋無力症に対するタクロリムスの効果の検討

研究協力者 野村芳子¹⁾

共同研究者 瀬川昌也¹⁾

研究要旨

我が国の小児期発症重症筋無力症は、3歳以下に発症のピークがあること、潜在性全身型が多いこと、ステロイド剤にて寛解例が多いことが特徴であるが、ステロイド剤に抵抗する例や、その副作用のため継続困難となる例が存在する。我々はそうした症例10例にステロイド剤投与量の減量を目的としてタクロリムスを試みた。タクロリムス投与開始はMG発症後13年5ヶ月から38年、投与期間は現在10ヶ月-3年5ヶ月であり、その効果は全例良好で、ステロイド漸減、中止可能であり、症状の増悪はみえていない。また、現時点までに特記する副作用はない。抗アセチルコリン受容体抗体の変化、神経筋接合部の機能を電気生理学的検査にて検討した結果は、タクロリムス投与前後での変化は一定でない。以上、小児期発症重症筋無力症にもタクロリムスは安全に使用可能であり、ステロイドの減量、中止が可能である。今後、その適正な投与期間、作用機序についての検討も必要である。

研究目的

我が国の小児期発症の重症筋無力症(MG)は、3歳以下に発症のピークがあり、その臨床型はいわゆる潜在性全身型が多い(42.4~51.1%)^{1,2)}。また、HLA class IIに規定される³⁾。治療はステロイド剤にてほぼ寛解になる例が多いこと(70-80%)が知られている²⁾。一方、12歳以上発症例は成人発症のMGと類似の経過と治療を要することが多い¹⁾。また、年少発症者においてもステロイド剤の開始時期、継続期間などにより再発をする例が少なくない。我々は、長期の治療に抵抗する例、ステロイド剤の副作用が出現し、継続が困難となった例に対してタクロリムスを試みているが、今回、それらの症例について検討した。

研究対象・方法

2005年1月から12月の一年間に当クリニックに通院歴のある小児期発症のMG患者は65例あった。その65例のうち、タクロリムスを

投与している10症例(女7、男3;現在年齢17歳2ヶ月~46歳2ヶ月)を対象とした。

タクロリムス2~3mg/日を投与し、経過を定期的にフォローした。臨床効果は遺残している眼筋症状(眼瞼下垂と複視)についてMG-ADLスケールを用いて判定した。抗アセチルコリン受容体抗体、誘発筋電図(M波回復曲線、post tetanic cycle study)、タクロリムスの血中濃度の推移も検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は瀬川小児神経学クリニックの倫理委員会の倫理規定を遵守して行ったものである。研究に際しては患者本人または本人が未成年の場合は保護者に十分説明を行い、インフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ行った。個人の情報の保護に関しては細心の注意を払い、プライバシー保護に十分配慮した。

1) 瀬川小児神経学クリニック

研究結果

これら 10 症例の MG 発症年齢は 3 歳以下 8 例、8 歳 1 例、11 歳 5 ヶ月 1 例、MG の臨床病型は全身型 4、潜在性全身型 6 例であった (表 1)。現在、臨床的には全例眼症状のみであるが、誘発筋電図上は骨格筋罹患を示し、全例ステロイド剤にて寛解に至らず、タクロリムス開始となった。ステロイドの副作用が出現したのは 3 例であった (白内障、低身長、白内障と骨折 各 1 例)。タクロリムス開始年齢は 16 歳 4 ヶ月～45 歳 1 ヶ月であった (表 1)。投与期間は現時点で 10 ヶ月～3 年 5 ヶ月で、全例継続中である。タクロリムスの効果は全例にて改善をみている (表 2)。抗アセチルコリン受容体抗体は漸次低下 1 例、不変 7 例、増加 2 例であった。誘発筋電図 M 波回復曲線の所見はタクロリムス前で二相性を呈する例において、正常化した例および不変例があった。post tetanic cycle study は必ずしも一定の変化を示さなかった。タクロリムスの副作用はみしていない。

表 1

症例	性別	現在年齢	初診時年齢	MG 発症年齢	MG 型	タクロリムス開始年齢	MG 初発からの期間
1	M	20y3m	1y11m	1y0m	LG	18y4m	17y4m
2	F	23y8m	1y5m	1y4m	LG	21y3m	19y11m
3	F	26y9m	1y9m	1y8m	G	23y9m	22y1m
4	F	18y8m	4y2m	2y0m	G	15y5m	13y5m
5	F	41y5m	2y5m (SNCC 9y6m)	2y4m	LG	40y4m	38y
6	M	17y2m	2y10m	2y8m	LG	16y4m	13y8m
7	M	17y5m	4y3m	2y8m	LG	16y7m	13y11m
8	F	25y1m	3y2m	3y0m	G	21y8m	18y8m
9	F	46y2m	30y9m	8y0m	G	45y1m	37y1m
10	F	27y10m	11y6m	11y5m	LG	24y11m	13y6m

症例 5 は当初、東大にて瀬川が診察、9 歳 6 ヶ月時、当クリニック初診。

表 2

症例	投与期間 (継続中)	タクロリムス投与量	効果 (MG-ADL スケール)	
			複視	眼瞼下垂
1	1y11m	3mg/日	3→0	3→1
2	2y5m	3	3→0	3→0
3	3y0m	3	3→0	3→1
4	3y3m	3	3→0	3→0
5	1y1m	3	3→1	3→0
6	10m	3	3→0	3→0
7	10m	3	2→1	3→1
8	3y5m	2	1→0	1→0
9	1y1m	3	3→1	3→0
10	2y11m	3	3→0	2→0

考察

タクロリムスは小児期発症 MG にも安全に使用可能で、有効な治療薬であることが示唆された。タクロリムスの開始年齢が MG 発症後 13 年 5 ヶ月～38 年経過した後であったにもかかわらず、その効果が見られたことは、ステロイド剤と対比的であった。タクロリムスの作用機序について、抗アセチルコリン受容体抗体が低下した例は免疫系の異常を改善させていることを示唆し、誘発筋電図の変化は神経筋結合部の伝達の改善にも関与したことが示唆された。

結論

小児期発症 MG は、症状の程度は軽度であるが長期にわたり症状が継続する場合があります。そうした例においてタクロリムスにて症状の改善をみる例がある。タクロリムスの作用機序はいくつか推測されているが、免疫抑制作用に加えて神経筋接合部の伝達にも関与していることが示唆された。

今後、適正な投与期間、さらにその作用機序の検討も必要である。

文献

- 1) 瀬川昌也: 小児重症筋無力症－潜在性全身型－. 内科 31(6); 1222-1226, 1973.
- 2) 野村芳子: 重症筋無力症. In: 「小児内科」「小児外科」編集委員会 編.小児内科 28 増刊号 小児疾患診療のための病態生理. 東京医学社, 東京. pp.942-946, 1996.
- 3) Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, Takamizawa M, Maeda H, Soda M, Nomura Y, Segawa M: HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. J. Clin. Invest 86(2); 392-399, 1990.

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

Tacrolimus 無効の重症筋無力症合併赤芽球癆に対する cyclosporin A の使用経験

分担研究者 池田修一

共同研究者 五野貴久、福島和広、三橋成輝、兼子一真、矢崎正英、松田正之

研究要旨

Tacrolimus 無効の重症筋無力症 (MG) 合併赤芽球癆に対する cyclosporin A (CsA) の有用性について検討した。症例は浸潤性胸腺腫を合併した抗アセチルコリン受容体抗体陽性 MG の 35 歳男性。腫瘍摘出術と放射線療法から 3 年後に出現した左胸腔内胸腺腫胸膜播種に対し、外科的切除 + cisplatin を用いた胸腔内温熱療法を施行後に赤芽球癆を合併した。Tacrolimus を漸増したが効果なく、CsA に変更後貧血は速やかに改善した。MG や胸腺腫が関与した病態では、tacrolimus と CsA のいずれかが無効であってももう一方の薬剤が有効な場合があり、治療の選択肢として考慮すべきである。

研究目的

重症筋無力症 (MG) では、副腎皮質ステロイド薬に加え、症状の重症度や患者の合併症・年齢に応じて血液浄化療法、大量免疫グロブリン静注、免疫抑制薬が考慮される。最近では保険適応の関係で tacrolimus が免疫抑制薬として本症の難治例に用いられることが多いが、同じ calcineurin inhibitor である cyclosporin A (CsA) でも同様の臨床効果が期待される。CsA は膠原病や免疫性血液疾患で適応が認められており、今回我々は tacrolimus 無効の MG 合併赤芽球癆に対する本薬の有用性について検討した。

倫理面への配慮

本患者の治療にあたっては信州大学の倫理規定に従い、十分な説明を行なった上で了解を得た。

信州大学神経内科、リウマチ膠原病内科

症例

35 歳男性。33 歳時に四肢の筋力低下・易疲労性、眼球運動障害、球麻痺等が出現し、全身型 MG (抗アセチルコリン受容体抗体陽性) と診断された。浸潤性胸腺腫を合併しており、胸腺腫摘出術および計 40 Gy の放射線療法を施行。Prednisolone の後療法により MG 症状は速やかに改善した。胸腺腫摘出術から 3 年後の CT にて左胸腔内に胸腺腫の再発を認め、ADOC (doxorubicin, cisplatin, vincristine) を 2 コース施行。しかし明らかな治療効果は認められなかった。MG 症状に変化はなかったものの、腫瘍の胸膜播種巣が徐々に増大するため、胸腺腫摘出術から 4 年 6 か月後に外科的切除 + cisplatin 60 mg/m² を用いた胸腔内温熱療法を施行した。一週間後から全身倦怠感と動作時呼吸困難が出現し、Hb 5 g/dl と

著明な正球性貧血を認めた (WBC/PLT は正常). 骨髓生検を含めた諸検査の結果から赤芽球癆と診断. Tacrolimus を 3 mg/day で開始し、trough 濃度をみながら 9 mg/day まで増量したが貧血の改善はみられなかった (Figure).

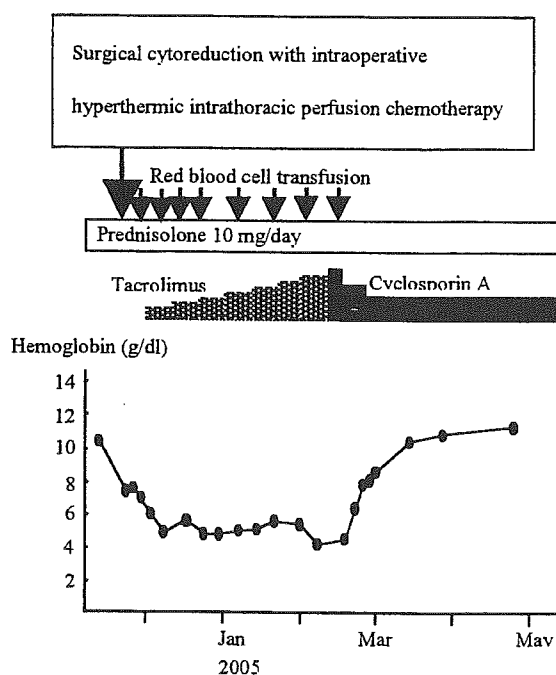
Tacrolimus は無効と判断して中止し、かわりに CsA を 250 mg/day で開始して trough 濃度 100~150 ng/ml を目安に内服量を調整した. CsA を開始後 2 週目頃から貧血の改善が緩徐にみられ、Hb 11 g/dl まで改善. 以後外来にて観察中で、投与開始後 1 年を経過して赤芽球癆の再燃は見られず、経過は良好である. なお CsA によると考えられる有害事象は経過中に見られていない.

考察

細胞内で CsA はシクロフィリンと、tacrolimus は FKBP12 とそれぞれ複合体を形成する. これらの複合体が calcineurin に結合し、NFAT脱リン酸化反応を阻害することにより T細胞の活性化およびサイトカインの産生を抑制する. 本症例で赤芽球癆に対し tacrolimus が無効、CsA が著効を示した原因として、細胞内におけるこれらの結合蛋白の違いが関与している可能性が考えられた. また、造血幹細胞/赤芽球系細胞に対して CsA が tacrolimus にはない作用を有している可能性があり、今後の検討が必要である.

結論

MG や胸腺腫が関与した病態では、tacrolimus と CsA のいずれかが無効であってももう一方の薬剤が有効な場合があり、治療の選択肢として考慮すべきである.



Figure

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

進行胸腺腫に対する術前ステロイドパルス療法の効果判定

分担研究者 藤井 義敬¹⁾
共同研究者 小林 昌玄¹⁾、鈴木 恵理子¹⁾

研究要旨

重症筋無力症 (MG) の約 30% に胸腺腫を合併し、無症状であっても初診時にはすでに大血管へ浸潤していたり胸腔内に播種していたりと進行した状態で発見されることも少なくない。胸腺腫の治療の原則は胸腺、胸腺腫の完全切除であり進行した胸腺腫では肉眼的に完全切除を目標とする。しかし肉眼的に腫瘍を切除しても再発率が高いため手術前後の補助療法が必要となる。現在までに術前療法として化学療法、放射線、ステロイドの効果があるとの報告が散見されるがいまだ確定していないのが現状である。

研究目的

1996 年以降我々は正岡分類 III、IV 期といった進行した胸腺腫に対し術前ステロイドパルス療法を施行し手術の切除率の向上に努めてきた。しかしどのようなタイプの胸腺腫に有効でまた重症筋無力症との関係など詳細なことは検討しておらず今回現在まで行われてきた症例を検討した。

研究対象

1996 年 5 月から 2005 年 9 月まで当院にて

- ① ステロイド、抗がん剤、放射線などの術前他の治療を受けていない
- ② 術前診断が針生検や open biopsy などにより確定している
- ③ 当院にて手術を施行した症例 17 例を対象とした。

研究方法

ステロイドパルス療法はメチルプレドニゾロン 1g x 3 days 2 クールを施行し、効果判定はパルス療法施行前と 2 クール施行後 1 週間の CT で腫瘍最大径の積で判定した。手術は拡大胸腺胸腺腫摘出術を基本とし III 期では浸潤臓器を合併切除し、IV 期では胸腔内播種巣の肉眼的完全切除とリンパ節転移の郭清術を行った。パルス療法後 10 日から 14 日後に全例施行した。全例一人の病理医により WHO 分類を判定した。またステロイドの副作用の出現に備え特に胃潰瘍に対して H2 ブロッカーを全員に内服していただいた。

倫理面への配慮

本研究は、名古屋市立大学の倫理規定を遵守して行った。患者さんからはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

1) 名古屋市立大学腫瘍免疫外科学

研究結果

男性 8 例、女性 9 例 平均年齢は 47.5 歳。MG 合併例は 5 例。パルス前の WHO 分類は Type AB・3 例、B1・5 例、B2・6 例、B3・3 例で、正岡病期分類では I 期・0 例、II 期・3 例、III 期・3 例、IV 期・11 例であった (表 1)。

表 1

Distribution of Masaoka Tumor Stage in Thymoma Subtypes

Stage	Thymoma Subtype				
	A (n=0)	AB (n=3)	B1 (n=5)	B2 (n=6)	B3 (n=3)
I	0	0	0	0	0
II	0	3	0	0	0
III	0	0	1 (1)	2 (1)	0
IV	0	0	4	4 (3)	3

()はMG合併症例

効果は CR・0 例、PR・8 例、NC・9 例、PD・0 例 奏効率は 47.1%であった。組織型別では Type AB・NC 3 例 PR 0 例、B1・NC 0 例 PR 5 例、B2・NC 3 例 PR 3 例、B3・NC 3 例 PR 0 例であった (表 2)。

表 2

Objective Response Data

Overall response rate 47.1%(8/17)

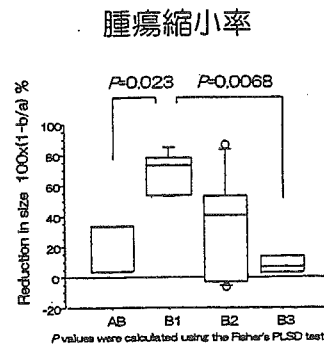
Response type	Thymoma Subtype			
	AB (n=3)	B1 (n=5)	B2 (n=6)	B3 (n=3)
CR	0	0	0	0
PR	0	5	3	0
NC	3	0	3	3
PD	0	0	0	0

($\chi^2 p=0.0296$)

腫瘍の平均縮小率は Type AB・20%、B1・68.2%、B2・35.3%、B3・8.3%であり、B1 と B3 のまた B1 と AB の

間に有意差がみられた (図 1)。

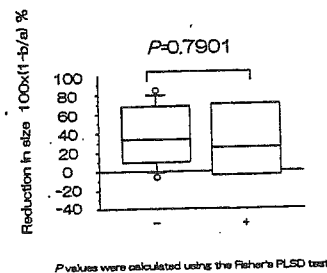
図 1



MG 合併の有無には有意差はみられなかった (図 2)。

図 2

重症筋無力症の有無における効果判定

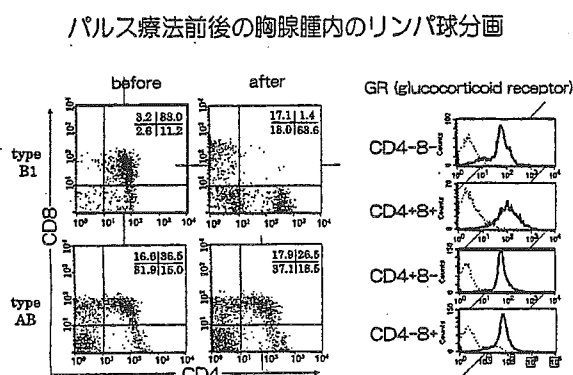


メカニズムの解析

さてなぜこのように同じ胸腺腫でも組織型の違いによって腫瘍の縮小率が変わるのであろうか。以前より胸腺腫の内部には未熟なリンパ球が含まれておりこのリンパ球はステロイドの暴露によりアポトーシスを起こすことが知られている。胸腺腫の組織分類は 1999 年以降 WHO 分類を使用することが多くなった。この WHO 分類は腫瘍内のリンパ球の比率と腫瘍細胞の形態により分類されている。つまりステロイドに感受性のある未熟なリンパ球を多く含む type B1 や type B2 ではあまり含まない type AB や type B3 に比べてアポトーシスを起

こす細胞が多いこととなる。一方上皮すなわち腫瘍細胞のほうはステロイドによってアポトーシスは起きないのかどうか疑問であった。最近船越ら、立山らの報告では腫瘍細胞もアポトーシスを起こすことが明らかとなってきた。今回の我々の結果でもこの報告を指示するような結果であった。つまりリンパ球、腫瘍細胞のいずれもアポトーシスとなりこれが腫瘍の縮小のメカニズムと考えられた(図3)。

図3



考察

術前パルス療法は有効な治療法であり、特にリンパ球を多く含む Type B1 では有効で induction therapy として使用可能であると考えられた。

文献

1. RKirkove C, Berghmans J, Noel H et al. Dramatic response of recurrent invasive thymoma to

high doses of corticosteroids. *Clin Oncol* 1992;4:64-6

2. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92

3. Fujii Y, Okumura M, Yamamoto S et al. Flow cytometric study of lymphocytes associated with Thymoma and other thymic tumors. *J Gurg Res* 1999;82:312-8

4. Tateyama H, Takahashi E, Saito Y et al. Histopathologic changes of Thymoma preoperatively treated with corticosteroids. *Virchows Arch* 2001;438:238-47

5. Funakoshi Y, Shiono H, Inoue M et al. Glucocorticoid induce G1 cell cycle arrest in human neoplastic thymic epithelial cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:314-22

6. Yokoyama T, Fujii Y, Tanahashi M, et al. Flow-cytometric diagnosis of Thymoma using needle biopsy specimens. *Surg Today* 2003;33:163-8

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

多発性硬化症 (MS) 2004 年全国臨床疫学調査結果第 3 報：
合併症からみた日本人 MS の病像

分担研究者 吉良潤一¹⁾、菊地誠志²⁾、糸山泰人³⁾、山村隆⁴⁾、松井真⁵⁾
郡山達男⁶⁾

共同研究者 小副川学¹⁾、越智博文¹⁾、深澤俊行⁷⁾、藤原一男³⁾、道勇学⁸⁾
齋田孝彦⁹⁾、坂田清美¹⁰⁾、玉腰暁子¹⁰⁾、稲葉裕¹⁰⁾

研究要旨

1989 年以来 15 年ぶりに実施された多発性硬化症 (MS) 全国臨床疫学調査において、膠原病合併例の有無に分けてその特徴を解析すると、高齢発症で、女性の割合が多く、OSMS あるいは OS/OBS/S-MS の割合が有意に多かった。また EDSS はより高値であり、高度以上の視力障害および中等度以上の脊髄障害を呈する割合が有意に高値であった。また IFN β 投与により悪化する症例の割合も多かった。

研究目的

今回の MS 全国臨床疫学調査では合併症および治療効果に関するデータが集積されており、膠原病合併例の病像の特徴及び IFN β 治療効果を解析することを第 1 の目的とした。また、CIDP、AIDP、MMN などの末梢性脱髄疾患やアトピー性皮膚炎などの合併例の特徴を解析することを第 2 の目的とした。

研究方法

特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者稲葉裕順天堂大学衛生学教授）と共同で実施した 2004 年 MS 全国臨床疫学調査にて集計された MS 症例 1493 例において、1)

膠原病の合併の有無による病像の特徴を比較検討した、2) 膠原病の合併の有無による IFN β 治療効果の差異を検討した、3) CIDP、AIDP、MMN などの末梢性脱髄疾患やアトピー性皮膚炎などの合併例の特徴を検討した。

（倫理面への配慮）本研究は九州大学の倫理委員会において承認を受けた。本研究について個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

1) 膠原病合併例は 62 例あり、それらはシェーグレン症候群 (SjS) 23 例、慢性関節リウマチ (RA) 13 例、SLE 4 例、その他 22 例であった。膠原病を有する例と有さない例に分けて、その臨床的特徴を解析すると、膠原病合併例においては、女性の割合が高く (4 : 58 vs. 383 : 1048, $p=0.0006$)、高齢発症であった (36.3 ± 12.7 歳 vs. 31.4 ± 13.0 歳, $p=0.0041$)。また OSMS あるいは OS/OBS/S-MS の割合が高く (それぞれ 46.8% vs. 31.7%, $p=0.0363$, 43.6% vs. 23.2%、

¹⁾九州大学神経内科

²⁾北海道大学神経内科

³⁾東北大学神経内科

⁴⁾国立精神・神経センター

⁵⁾金沢医科大学神経内科

⁶⁾広島大学神経内科

⁷⁾西円山病院神経内科

⁸⁾名古屋大学神経内科

⁹⁾宇多野病院神経内科

¹⁰⁾特定疾患の疫学に関する研究班

p=0.0136)、脊髄 MRI 上 3 椎体以上にわたる長大な病変を有する割合が高かった (43.6% vs. 23.2%、p=0.0005)。EDSS は有意に高値であり (4.6±2.6 vs. 3.5±2.7、p=0.0026)、高度以上の視力障害および中等度以上の脊髄障害を呈する割合はそれぞれ有意に高かった (それぞれ 30.6% vs. 15.9%、p=0.0023、47.5% vs. 26.5%、p=0.0003)。

2) 膠原病を合併しない MS 症例においては IFN β 治療による効果があったと主治医が回答した症例は 68.4%であり、効果がなくむしろ悪化したと主治医が回答した症例は 4.9%であった。これに対し、膠原病を合併した MS 症例においては効果がなくむしろ悪化したと主治医が回答した症例は 31.6%と有意に増加していた (p<0.0001)。

3) CIDP、AIDP、MMN 合併例はそれぞれ 7 例、3 例、2 例であった。末梢性脱髄疾患を合併した例では、合併していない例に比べ、四肢麻痺の割合が有意に高く (58.3% vs. 18.1%、p=0.0028)、中等度以上の脊髄障害を引き起こす割合が有意に高かった (83.3% vs. 26.9%、p=0.0028)。

またアトピー性疾患合併例は 146 例 (9.8%) であった。アトピー性疾患を合併した例では、合併していない例に比べ、EDSS は有意な差を示さないものの (3.3±2.4 vs. 3.6±2.7)、中等度以上の脊髄障害を呈する症例の割合が有意に低く (19.4% vs. 28.2%、p=0.0252)、横断性脊髄炎徴候を呈する割合

も有意に低かった (15.4% vs. 28.8%、p=0.0007)。

考察

膠原病を合併する症例はより重症であり、IFN β により症状が増悪する例が多くみられ、典型的な MS とは異なる可能性が示唆された。今回の膠原病合併例の検討は少数例であることおよび治療効果の判定があくまでも主治医の主観によるものであることから今後更なる検討が必要と思われる。

また末梢性脱髄疾患やアトピー性疾患を合併する場合、その臨床症候に影響を及ぼす可能性があるものと考えられた。なお、前回の全国調査で柴崎らは、末梢神経障害の合併は 10.4%と高く、更なる検討の必要性を指摘していたが、今回の調査では AIDP/CIDP/MMN の合併率は 0.8%と低い値であった。

結論

膠原病を合併する MS はより OSMS に近い病態を呈する症例が多く、IFN β による治療において悪化する症例が認められる。

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

多発性硬化症患者の生活の質 (QOL) 大規模調査実施にむけて —フォーカスグループミーティングをふまえて—

分担研究者 菊地誠志¹⁾
共同研究者 菊地ひろみ²⁾ 大生定義³⁾ 鈴木直人⁴⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 患者の QOL 大規模調査に先がけて、フォーカスグループミーティング (Focus Group Meeting : FGM) を実施した。MS 患者 4 名、患者家族 1 名、調査者 1 名からフォーカスグループを構成し、(1) 患者にとっての QOL, (2) 評価尺度を使用した QOL 調査, (3) 調査協力全般に対する患者の意識と関心について意見交換を行った。その結果、患者 QOL において運動機能、日常生活活動に加え、心理社会的状況など多面的な要因の重要性が確認された。さらに QOL 調査実施においては患者への説明、実施場所および時間、データの扱いなどに関する患者の意向が明らかとなった。これら FGM の結果をふまえて大規模調査計画を作成した。

目的

多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) 患者の生活の質 (Quality of life : QOL) 評価においては、病期・病型・重症度を広くカバーし、身体状況、日常生活活動、心理社会的要因を含む多面的な把握が必須である。加えて患者の視点に立った調査であることが重要である。患者立脚型の QOL 調査では、QOL 構成要素の推定と評価項目 (尺度) 選定、および当事者である患者の調査に対する意識や関心を把握することが不可欠である。従来の調査においては、この点への配慮が不足していたのではないかという観点から、今回フォーカスグループミーティング (Focus Group Meeting : FGM) を実施した。患者・患者家族が当事者として QOL をどのように考え、調査に関してどのような意見や要望を持っているかを聴取した。

昨年度実施した MSQOL 予備調査結果および今回実施した FGM の結果をふまえて、QOL 大規模調査実施案を作成した。

対象・方法

1) FGM

MS 患者 4 名 (女性 3 名・男性 1 名)、患者家族 1 名、調査者 1 名によりフォーカスグループを構成し、「私にとっての QOL」、「評価尺度を使用した QOL 調査について」、「調査協力全般について」をテーマとして意見交換を行った。なおメンバーには、事前に 5 種類の QOL 評価尺度 (疾患特異的尺度 Functional Assessment of Multiple Sclerosis : FAMS, 全般的尺度 The 36-item short form health survey : SF-36, 心理適応尺度 The Nottingham Adjustment Scale Japanese Version : NAS-J, 心理社会適応尺度 Sense of Coherence : SOC, 効用値 Euro Qol : EQ5D) を送付した。メンバーはこれらに回答した上で FGM に参加した。

FGM の意見は後日議事録としてメンバーが内容確認を行い、確認後内容を要約・分類した。

2) MSQOL 大規模調査実施案

予備調査と FGM をふまえて MSQOL 大規模調査実施案を作成した。

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野
2) 北海道大学大学院医学研究科医療システム学分野
3) 横浜市立市民病院神経内科
4) 北海道大学大学院文学研究科人間システム科学分野

倫理面への配慮

本研究は、北海道大学の倫理規定を遵守して行った。参加者からはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

結果・考察

1) FGM

FGMの結果を要約し、①調査内容、②調査方法・手続き、③QOL調査への協力、④結果の活用、⑤参加者各々のQOLについて、に分類した(表)。

これより、MS患者のQOLには、

- ・ 医師を中心とする医療者の関係
- ・ 自己効力感 (self-efficacy)
- ・ 社会参加
- ・ MSに関する情報
- ・ MSへの態度・気分
- ・ 家族・患者間の交流

など多面的な要因の存在が確認された。

またQOL調査の問題として、

- ・ 調査時の説明不足
- ・ 回答結果が主治医に伝わるか否か不明
- ・ 実施場所・時間が不適切
- ・ 体調や心理状態により回答に影響する
- ・ 病型により合致しない質問がある
- ・ 調査協力によるメリットが感じられないという点が明らかとなった。

以上より、QOL大規模調査にあたっては、特に以下の点に留意して実施することとした。

- ・ 調査目的、データの扱い、結果の活用について、患者にわかりやすい説明を行う(資料の準備)。
- ・ 調査は専門の調査担当者(主治医とは別)が実施し、適切な時間と場所を確保する。
- ・ データの扱いに関する患者の意向を確認する(原則として、主治医にはデータを開示しない)。主治医にデータを伝えて欲しいという希望があれば対応可能な状態にする。
- ・ 調査結果、結果の活用に関して、患者に積極的にフィードバックする。

2) MSQOLの多施設調査の実施案

対象数：200例

罹病期間、病型、性別、年齢、再発回数に関して全国調査に基づく層別抽出法を用いる。

参加施設：MSワーキンググループ施設

調査項目：

疾患特異的尺度 FAMS, 心理適応尺度 NAS-J, 効用値 EQ5D, 障害度 EDSS を実施。FGMで出された意見から追加項目も検討する。

調査期間：平成18年9～12月。

実施手順：

参加者抽出

協力施設決定・依頼(倫理委員会申請サポート)

調査担当者(各病院に責任者1名(医師), 調査担当者1名)決定

調査者との調整

調査実施

主治医によるフェイスシート記入,
EDSS評価

解析：クロンバック α 係数

ピアソン積率相関係数

多変量解析による各因子間の検討

患者背景要因との関連検討

調査参加者へのフィードバック：

結論

MSQOL予備調査結果およびFGMの結果をふまえて、QOL大規模調査の実施案を作成した。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

取得特許：なし

実用新案登録：なし

表 FGMにおける意見

項目	意見
①調査内容	<ul style="list-style-type: none"> ・SOCのような一般的なものより、FAMS, SF-36のようにMSとの関連がはっきりしているほうが良い。 ・(各質問紙とも)聞かれて不愉快を感じる質問はなかった。 ・二次進行型には合わないと思う質問もあるので、まず病型を尋ねてほしい。 ・治療中か再発中か寛解期かで心理的にも影響を受けるので、最初にその時の状態を尋ねてほしい。 ・調子の悪い時には答えたくない項目がある。 ・医師およびコメディカルとの関係・医療者情報は重要な項目なので追加して欲しい。 ・医療相談では就職・復職に関するものが一番多いが、QOLとの関連ではどう考えたら良いか。
②調査方法・手続き	<ul style="list-style-type: none"> ・外来の待ち時間に渡される質問票は、結果がどのように主治医に伝わるかわからないので事実や本音を書きにくい。 ・記入結果を主治医や看護師に知られたくない。 ・調査目的や結果活用に関するわかりやすい説明がほしい。 ・調査の説明がない(足りない)。
③QOL調査への協力	<ul style="list-style-type: none"> ・協力することで自分にどういう形でメリットがあるか、自分のマイナス面を相手を知るだけで終わるのか。 ・自分のためであり人のためにもなると思えば、それ自体がQOLの向上になる。 ・自分の思いを医療者に伝える手だてとして調査に期待する。 ・MSを全国に知ってほしいという思いがある。 ・社会参加のひとつとして調査協力の機会が与えられると受け止める
④結果の活用	<ul style="list-style-type: none"> ・調査結果を患者会やワークショップで利用できるとありがたい。
⑤参加者のQOL要素	<ul style="list-style-type: none"> ・どんな状態でも人の役に立てる、必要とされることが希望につながる。 ・病気は抱えているが、病前の気分“普通”に戻ることを目指している。 ・今の状況で、生活をもう一度組み立て直すことに努めている。 ・なかなかMSのわかる医師にめぐり合うのが大変だ。 ・医療者に症状を理解してもらえない時期がなかった ・MSに関してどのような情報を得ているかによってQOLは変わる。