Letter to the Editor

European Neurology

Eur Neurol 2013;69:344–345
DOI: 10.1159/000347068

Received: October 30, 2012
Accepted: January 13, 2013
Published online: March 19, 2013

Tacrolimus Monotherapy: A Promising Option for Ocular Myasthenia Gravis

Yohsuke Yagi Nobuo Sanjo Takanori Yokota Hidehiro Mizusawa

Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Dear Sir,

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease that affects the neuromuscular junction. Anticholinesterase agents are the basic symptomatic treatment for MG, which partially compensates for the reduced safety margin at the neuromuscular junction; these agents may be sufficient in rare cases of mild MG with purely ocular involvement. Corticosteroid immunosuppressant drugs are the mainstay of disease-modifying therapy for MG; however, the adverse effects of corticosteroids include osteoporosis, hypertension, exacerbation or precipitation of diabetes mellitus, gastrointestinal ulcers, cataracts, and opportunistic infection [1]. Therefore, an alternative to corticosteroid therapy is needed, especially in elderly patients. The calcineurin inhibitor tacrolimus is the immunosuppressant agent used for organ transplantation and a variety of immune-mediated disorders including MG. Currently, tacrolimus is recommended only as a third-line therapy for long-term use in patients who are unresponsive to azathioprine, methotrexate, or mycophenolate mofetil [2]. To our knowledge, several preceding reports have documented the efficacy of tacrolimus for MG when combined with corticosteroids [3–5], but we are not aware of other studies that documented the efficacy of tacrolimus alone for MG.

We reviewed the records of patients with ptosis-onset ocular MG at the Tokyo Medical and Dental University Hospital from January 2005 until November 2010. Patients who took other immunosuppressive agents or underwent thymectomy were excluded. The clinical features of 4 MG patients who were treated with a cholinesterase inhibitor and tacrolimus as the only immunosuppressant agent are shown in table 1. The dose of cholinesterase inhibitor was fixed during the observation. The mean (SD) age of the patients was 74.0 (9.3) years and the male-to-female ratio was 2:2. All of the patients were Myasthenia Gravis Foundation of America clinical classification class I and had responded well to tacrolimus. We observed these patients for 24 months after starting tacrolimus. The mean anti-acetylcholine receptor antibody titers before and after the treatment with tacrolimus were 26.35 (24.7) and 13.73 (15.6) nmol/l, respectively. The anti-acetylcholine receptor antibody titer was reduced in all patients after the treatment, and the posttreatment-to-pretreatment ratio was 0.50 (0.20). Remarkable adverse effects were not observed during tacrolimus administration.

All 4 patients responded well to tacrolimus without prednisolone or other immunosuppressive agents and have remained stable for longer than 2 years (ocular-quantitative MG (QMG) score in table 1). The ocular-QMG score is used to evaluate ocular symptoms in myasthenia and includes 3 of the 13 items from the QMG scale [6]. There was no constant tendency regarding which ocular symptom reacted better to tacrolimus; ptosis or diplopia. Several researchers reported that the anti-acetylcholine receptor antibody titer or its ratio is a marker for the efficacy of calcineurin inhibitors, including tacrolimus [7, 8]. In our cases, the mean anti-acetylcholine receptor antibody ratio was reduced after the tacrolimus treatment and was similar to the values reported previously [7]. This suggests that the anti-acetylcholine receptor antibody titer or its ratio is a hallmark of the response to tacrolimus.

The mean time period from disease onset to the time when tacrolimus was started was 17.25 (14.0) months, suggesting that MG patients who have a long disease course can respond well to tacrolimus. Because of the lack of high-quality evidence for the treatment of ocular MG, there is no evidence-based consensus regarding the effects of cholinesterase inhibitors, corti-

Y.Y. and N.S. contributed equally to this work.

KARGER

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ene

© 2013 S. Karger AG, Basel
0014–3022/13/0696–0344$38.00/0

Takanori Yokota
Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku
Tokyo 1138519 (Japan)
E-Mail yokonuro@tmd.ac.jp

Downloaded by:
Gifu Daigaku

Table 1. Clinical features of the 4 cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age at onset of MG, years	77	83	61	75
Gender	F	F	M	M
MGFA clinical classification	class I	class I	class I	class I
Ptosis	+	+	+	+
Diplopia	+	–	+	+
Ocular-QMG score				
Before starting tacrolimus	6	3	6	6
At 1 month	0	0	3	0
At 2 months	0	0	0	0
At 3 months	0	0	0	0
At 6 months	0	0	0	0
At 12 months	0	0	0	0
At 24 months	0	0	0	0
Time period from disease onset to the time when tacrolimus was started, months	22	6	35	6
Maintenance dose of tacrolimus, mg	2	1.5	3	3
Trough concentration of tacrolimus, ng/ml	4.0	8.2	5.5	5.3
Anti-AChR Ab before starting tacrolimus, mmol/l	63	9.4	17	16
Anti-AChR Ab after starting tacrolimus, nmol/l	37	7.2	6.6	4.1
Anti-AChR Ab ratio	0.59	0.77	0.39	0.26

MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; AChR = acetylcholine receptor.

costeroids, or other immunosuppressive agents with respect to improvement of ocular symptoms [9]. In this study, 4 patients did not receive steroids because of their age or other complications such as gastrointestinal tract bleeding, not because they had milder symptoms. From January 2005 until November 2010, we treated 23 ocular MG patients including the 4 patients presented here. These 4 patients treated with tacrolimus alone had a higher ocular-QMG score (median value 6) compared with the other 19 patients (median value 3; $p = 0.067$, Mann-Whitney U).

Although this study was restricted to ocular MG patients, previous studies have demonstrated the efficacy of tacrolimus as part of a combination therapy for generalized MG. Therefore, the efficacy of tacrolimus monotherapy should be investigated in generalized MG. In conclusion, because tacrolimus monotherapy appears to be a safe and effective treatment option for ocular MG, it can be recommended as the initial treatment for this condition, especially in elderly patients. Large randomized controlled trials are needed to confirm this observation.

Disclosure Statement

This study had no sponsorship.

References

1 Gold R, Schneider-Gold C: Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. Neurotherapeutics 2008;5:535–541.
2 Sathasivam S: Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. Nat Clin Pract Neuro 2008;4:317–327.
3 Ponseti JM, Azem J, Fort JM, López-Cano M, Vilallonga R, Buera M, et al: Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. Neurology 2005;64:1641–1643.
4 Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R: Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. Muscle Nerve 2006;34:284–291.
5 Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saida T; Japanese FK506 MG Study Group: Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2003;28:570–574.
6 Bhanushali MJ, Wuu J, Benatar M: Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. Neurology 2008;71:1335–1341.
7 Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K: Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2010;41:212–218.
8 Ponseti JM, Gamez J, Azem J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M: Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. Ann NY Acad Sci 2008;1132:254–263.
9 Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;68:2144–2149.

Downloaded by:
Gifu Daigaku

一般市民向け
CITIZENS SYMPOSIUM

再生医療と創薬の最前線第二回シンポジウム

脳を守る

近年の医学の発展に伴い、適切な診断により、
これまで難しいとされてきた疾患の治療が徐々に可能になってきています。
本シンポジウムでは、脳の疾患、特に認知症や神経変性疾患に焦点を当て、
その現状、及び最新の研究状況を、分かりやすくご紹介します。

PROGRAM

14:00～14:10 開会のあいさつ

14:10～14:50 **治る認知症を見逃さない**
座長 犬塚 貴（岐阜大学医学部 神経内科・老年学）
演者 **水澤 英洋**（東京医科歯科大学 脳神経病態学）

10分休憩

15:00～15:30 **蛋白質の凝集と病気**
座長 桑田 一夫（岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科）
演者 **後藤 祐児**（大阪大学 蛋白質研究所）

10分休憩

15:40～16:10 **プリオン病の新しい診断法**
座長 鎌足 雄司（岐阜大学 生命科学総合研究支援センター）
演者 **西田 教行**（長崎大学医学部 感染分子解析学）

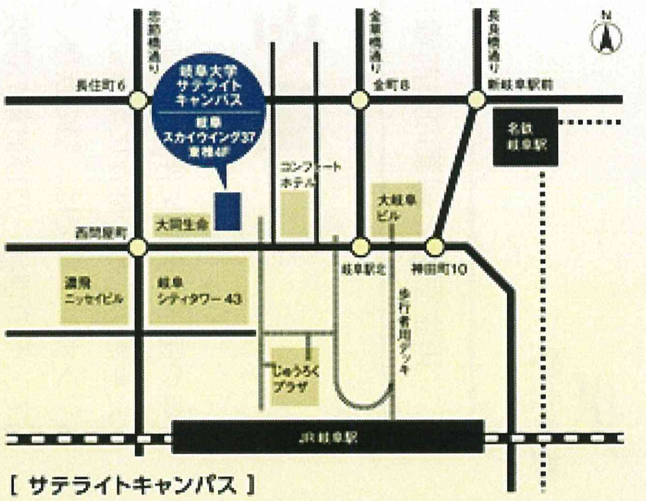
16:10～16:20 閉会のあいさつ

平成26年
3月29日(土) 開場13:30

参加無料
人数把握のため、
事前にメール、電話、FAXで
ご連絡頂ければ幸いです。

岐阜大学サテライトキャンパス
岐阜スカイウィング37東棟4F

国立大学法人
岐阜大学
GIFU UNIVERSITY
大学院連合創薬医療情報研究科 医療情報学専攻
生命情報研究領域 桑田研究室(金森)
TEL 058-230-6145
FAX 058-230-6144 E-Mail ceid@gifu-u.ac.jp



[サテライトキャンパス]

主 催 岐阜大学
協 賛 厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)」
重点研究分野(医薬品等医療技術の実用化に関する研究)

岐阜大学

平成 26 年 3 月 29 日（土）
岐阜大学　駅前サテライトキャンパス
（岐阜スカイウイング 37　東棟 4 階）

再生医療と創薬の最前線　　第二回シンポジウム

脳を守る

近年の医学の発展に伴い、適切な診断により、これまで難しいとされてきた疾患の治療が除々に可能になってきています。
本シンポジウムでは、脳の疾患、特に認知症や神経変性疾患に焦点を当て、その現状、及び最新の研究状況を、分かりやすくご紹介します。

14：00　開会のあいさつ

14：10 ～ 14：50
講演 1
治る認知症を見逃さない
東京医科歯科大学　脳神経病態学
水澤　英洋

（10 分休憩）

15：00 ～ 15：30
講演 2
蛋白質の凝集と病気
大阪大学　蛋白質研究所
後藤　祐児

（10 分休憩）

15：40 ～ 16：10
講演 3
プリオン病の新しい診断法
長崎大学医学部　感染分子解析学
西田　教行

16：10　閉会のあいさつ

研究紹介

治る認知症を見逃さない

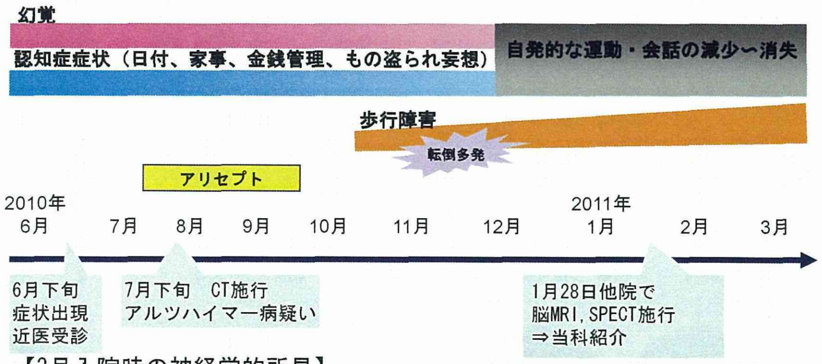
東京医科歯科大学脳神経病態学　水澤英洋

認知症とは、もの忘れを中心として高次の脳機能の障害や失語症などの大脳皮質の症状を示し、日常生活や社会生活に支障をきたした状態をさします。したがって、一種の症候群であり原因としては多くの疾患が含まれていますが、意識障害と精神疾患を除外する必要があります。頻度的には、アルツハイマー(Alzheimer)病や血管性認知症が多く、これらの疾患はいまだ根本的には治癒させることが困難です。

ただ、中には早期に正しく診断し、治療を施すことで、治る認知症あるいは認知症に類似の状態もあります。具体的には、脳炎（梅毒、ヘルペス脳炎）、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)、代謝性脳症（肝性脳症、アルコール関連障害、ビタミン B12 欠乏症、ペラグラ、甲状腺機能低下症)、正常圧水頭症、頭部外傷、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、薬物障害が含まれます。すなわち、認知症はあるものの、他の症状もあり、原因が明らかな疾患、認知症によく似た症状を呈する疾患などです。なお、クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeltd-Jakob 病：CJD）は急速進行性認知症の代表的疾患であり、まだ治療は困難ですが、感染性があるため他疾患との鑑別が重要です。

日常の臨床では、医師としては、これらの治療可能な認知症（treatable dementia）を見逃さないように、きちんと診療を進める必要があります。また、患者さんの側としては、担当医師に病名や治癒の可能性をきちんと確認し、少しでも疑問点があれば質問するようにすることが大切と思われます。

症例：73歳，女性　【現病歴】



【3月入院時の神経学的所見】
認知機能障害（かろうじて相手を認識するが言語指示は全く理解不能と推定）、発話なし、自発運動なし、錐体路徴候、固縮、驚愕反応、床上臥位

蛋白質の凝集と病気

大阪大学蛋白質研究所　後藤祐児

蛋白質は、アミノ酸がペプチド結合でつながった、鎖状の高分子です。蛋白質は折りたたまれてコンパクトな立体構造を形成することによって、機能を果たします。折り紙は、英語でペーパーフォールディング（paper folding）といいますが、蛋白質のひもが折りたたまれて立体構造を形成することを、蛋白質フォールディング（protein folding）といいます（図１）。

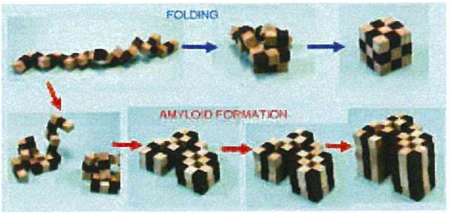


図１．フォールディングとアミロイド線維形成。

蛋白質はしばしば、折り紙に失敗します。また、古くなった蛋白質折り紙は、壊れてしまいます。このような失敗作や壊れた蛋白質は、蛋白質の構造や機能という観点からは、おもしろくないものと考えられてきました。ところが、壊れた蛋白質にも、規則正しい構造の含まれていることがわかってきました。アルツハイマー病や透析アミロイドーシスをはじめとするアミロイドーシスと呼ばれる病気では、「アミロイド線維」と呼ばれる針状の異常凝集体が沈着します。アミロイド線維では、壊れた蛋白質のひもが、互いに積み重なって剛直な構造を形成します（図１）。機能する構造とは異なる別の規則正しい構造を形成することから、ミスフォールディングということばが使われます。

アミロイド線維は、壊れた蛋白質の濃度が「溶解度」以上の高濃度になったときにできること、塩の結晶と同じように、「過飽和」によって支配

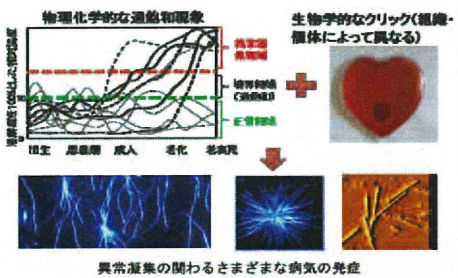


図２．過飽和とクリック（核形成・伝播）。

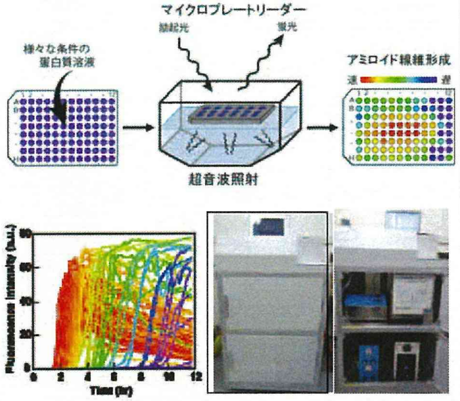


図３．超音波とプレートリーダーを合体させたアミロイド線維形成反応と HANABI。

される現象であることもわかってきました（図２）。私達は超音波を照射することによってアミロイド線維形成を強制的に誘導し、評価する装置 HANABI を研究開発しました（図３）。

HANABI を用いて、さまざまなアミロイドーシスの原因蛋白質が低濃度の条件においても強制的にアミロイド線維形成を誘導し、アミロイドーシス発症のリスクファクターを評価することができます。これにより、アミロイドーシスの先制医療を達成することが期待できます。

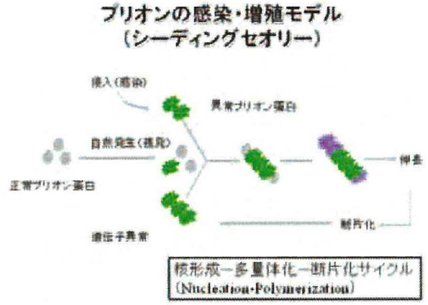
参考文献：後藤祐児、過飽和生命科学の開拓、領域融合レビュー, 2, e002 (2013).

プリオン病の新しい診断法

長崎大学医学部感染分子解析学分野　西田教行

２００１年のニューヨークの９．１１同時多発テロにて世界貿易センタービルが倒壊したのはみなさん覚えていらっしゃるかと思います。あのテロの前日、日本では狂牛病（以下 BSE）の一例目発見のニュースが流れ、その後の大変な混乱が始まりました。牛のプリオンが人に感染するのか？日本の牛はどの程度危険なのか？輸入牛肉はどうなのか？と人々の疑問がわき上がり、テレビではプリオンの専門家が分かったような、分からないような解説をしていました。私たちも方々で講演して詳しい解説を行っても、「結局、先生は焼肉を食べていますか？」と聞かれたものでした。この BSE の人に於ける疾患をクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)と呼びます。認知症のなかで、「めったにない病気ではあるけれど、発症してしまうと治療方法がなく、悲惨な結末に至る」のが CJD です。そしてその原因物質であるプリオンは、アミロイド性蛋白であります。

現時点ではプリオン病（以下 CJD）は早期診断ができず、そのため現在開発している治療薬の治療有効性の証明も困難であると言えます。別の言い方をすると、早期診断の確立と治療法開発を同時に進める必要があると言えます。



上図に示すように、正常プリオン蛋白が何らかの原因で異常な構造をとると、その異常プリオン蛋白は正常プリオン蛋白を自らと同じ異常な構造へと変えてしまうと考えられている。異常プリオン蛋白は重合し線維状に成長する。ある大きさに達すると断片化し、それぞれが新たな種となってさらに増えて行く。こうして異常プリオン蛋白が次第に細胞内外にたまって行くと思われています。

蛋白質の構造異常化とその構造情報の伝播は、プリオン蛋白に限らず多様な蛋白質で見られる普遍的原理に基づく現象で、生物界における分子レベルの情報伝達あるいは情報保存（遺伝を含む）の一つの様式であると言えるのかもしれません。しかし、正常プリオン蛋白から異常型プリオン蛋白への構造変換プロセスの詳細は解明されておらず、異常プリオン蛋白の立体構造も特定できていません。

この市民公開講座では、プリオンについて何が分かってきたいのか、そして、我々が開発した検査方法を用いて、世界に先駆けて日本で行っている急速進行性認知症の髄液検査の結果について解説をしたいと思います。

プリオン病の髄液検査
—感度と特異度—

	14-3-3 蛋白	タウ蛋白	RT-QuIC
感度	92.4	86.6	81.1
特異度	79.5	86.2	98.7