

重症筋無力症におけるカルシニューリン阻害剤減量についての解析

班 員 横田 隆徳¹⁾

共同研究者 西田陽一郎¹⁾、高橋祐子¹⁾、能勢裕里江¹⁾、石橋 哲¹⁾、三條伸夫¹⁾、織田史子²⁾、小澤由希子²⁾、金井哲也²⁾、鵜沢顕之²⁾、桑原 聡²⁾、野口恵里³⁾、鈴木重明³⁾、鈴木則宏³⁾、小川 崇⁴⁾、横山和正⁴⁾、服部信孝⁴⁾、紺野晋吾⁵⁾、藤岡俊樹⁵⁾、川口直樹⁶⁾、畑中裕己⁷⁾、園生雅弘⁷⁾、金子淳太郎⁸⁾、荻野美恵子^{8,9)}、西山和利⁸⁾、野村 恭一¹⁰⁾

研究要旨

多施設における後ろ向き研究により MG での CNI_s 減量・中止の際の治療関連性増悪出現頻度と関連因子を検討した。一定の症状安定期間後に内服薬の減量を行った 166 症例のうち 132 例 (79.6%) で再燃なく減量できていた。34 例 (20.4%) で再燃を認めたが、今回解析した中ではクレーゼは 1 例もなく、再燃した症例では内服量を元に戻すことなどで症状は改善していた。薬剤別の比較では、タクロリムスが 79.7%、シクロスポリンが 78.8% でそれぞれ再燃なく減量できていた。AChR 抗体陽性 MG でタクロリムスを減量した症例の解析において、胸腺摘除した症例は非摘除症例に比べ再燃率が有意に高かった ($p = 0.013$)。減量・中止による再燃と発症年齢や内服継続 1 年前後の治療期間との相関は明らかでなかった。MGFA postintervention status と若年発症の非胸腺腫症例における胸腺摘除が減量・中止による再燃の予測因子である可能性が示唆され、前向き研究による検証が必要である。

研究背景

全身型重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に対するタクロリムス投与の研究では 24 週間以内に 66% の患者で有害事象が発現しており [1]、更に長期間の使用でより多くの、もしくはより重篤な有害事象の発生が懸念されうる。MG 患者におけるカルシニューリン阻害剤 (calcineurin inhibitors, CNI_s) の減量・中止の際に治療関連性増悪の頻度や

重篤な有害事象の有無に関する知見の周知が必要であるが、まとまった知見がこれまでになく、主治医の裁量で CNI_s を漫然と継続あるいは減量している現状がある。

研究目的

多施設における後ろ向き研究により、MG 患者の CNI_s 減量・中止の際の治療関連性増悪出現の頻度と関連因子を検討する。

-
- 1) 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野、2) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学、3) 慶應義塾大学医学部 神経内科、4) 順天堂大学医学部 脳神経内科、5) 東邦大学医療センター大橋病院 神経内科、6) 神経内科千葉、7) 帝京大学医学部 神経内科、8) 北里大学医学部 神経内科学、9) 現 国際医療福祉大学 医学部、10) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

研究対象・方法

本研究参加9施設において、眼筋型MGと全身型MGで、一定の症状安定期間後に内服薬の減量を行った全患者を対象とし、各施設の担当者が以下の項目を診療録にて調査し本学にて集計、および統計解析を行った。薬剤減量における再燃の定義は「CNI減量開始後1年以内の症状増悪」とし、副作用や無効のため中止した患者は集計から除外した。

調査項目：患者背景(発症年齢、性別、胸腺腫、罹病期間、MGFA分類)、減量時の状況(MGFA postintervention status, 併用プレドニゾロン量、CNI継続期間)、減量後の再燃の有無。

(倫理面への配慮)東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会にて倫理申請が承認され、患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

研究結果

解析対象となった全166症例のうち132例(79.6%)で再燃なく減量できていた。34例(20.4%)で再燃を認めたと、今回解析した例ではクレーゼは1例もなく、再燃した症例では内服量を元に戻すことなどで症状は改善していた。薬剤別の比較では、タクロリムスが79.7%、シクロスポリンが78.8%でそれぞれ再燃なく減量できていた。

アセチルコリンレセプター

(acetylcholine receptor, AChR)抗体陽性MGでタクロリムスを減量した症例のKaplan-Meier解析において、胸腺摘除した症例は非摘除症例に比べ再燃率が有意に高かったが(26.4% vs 6.8%, Log-rank

(Mantel-Cox) test: $p = 0.013$)、胸腺腫の有無と再燃率の間に関連性はなかった。また、MGFA postintervention statusが「薬理的寛解(PR)」で安定していた群では再燃率が低い傾向を認めたが、「軽微症状(MM)」や「改善(I)」との有意差はなかった。CNI内服期間が3年以上の症例は3年以内の症例よりも再燃率は高かった(32.0% vs 13.0%, Log-rank (Mantel-Cox) test: $p = 0.027$)。MGFA分類やプレドニゾロン内服量と再燃率の間には有意な相関関係はなかった。

結論

CNIを使用していたMG166例の約80%で再燃なく減量・中止が可能であった。減量・中止による再燃に発症年齢や1年前後の治療期間との相関は明らかでなかった。減量時の安定度と若年発症の非胸腺腫症例における胸腺摘除が、減量・中止による再燃の予測因子である可能性が示唆され、前向き研究による検証を計画している。

文献

[1] Zhao, *et al.* Int Immunopharmacol. 2011; 11: 519-524.

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