

抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症におけるタクロリムス減量による

再発危険因子の検討

班 員 横田 隆徳¹⁾

共同研究者 高橋祐子¹⁾、西田陽一郎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⁾、鶴沢顕之²⁾、桑原 聡²⁾、野口恵里³⁾、鈴木重明³⁾、中原 仁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抗 AChR 抗体陽性 MG でのタクロリムス減量・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。症状安定を一定期間確認したため内服を減量した 115 症例のうち 110 例(96%)で再燃を認めなかった。再燃した 5 例(4%)においても、今回解析した中ではクリーゼは 1 例もおらず、内服量を元に戻すことなどで症状は改善していた。症状増悪の予測危険因子は発症年齢が若いこと(30.0 vs 56.0 歳、 $P = 0.025$)と減量幅が大きいこと(2.0 vs 1.0 mg/day、 $P = 0.002$)であった。発症年齢が 52 歳以上、もしくは 1.5 mg 以内の減量幅の際には治療関連性増悪を生じる可能性が低い、これに当てはまらなくとも、症状が安定している大部分の患者ではタクロリムスを安全に減量できる可能性があり、減量を試みる価値がある。

研究背景

重症筋無力症(myasthenia gravis, MG)の国際的コンセンサスガイドでは、治療目標を一定期間維持した後はタクロリムスを有効最小量まで減量することが推奨されているものの[1]、治療関連増悪の頻度やその際に起こりうる特別な有害事象の有無、また、安全に減量するために重要な情報である増悪を予

測する危険因子についてはまとまった知見がない。

研究目的

多施設における後ろ向き研究により、抗アセチルコリン受容体(acetylcholine receptor, AChR)抗体陽性 MG 患者のタクロリムス減量の際の治療関連性増悪出現の頻度や特別な

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

有害事象の有無、危険因子を検討する。

研究方法

本研究参加9施設において、抗AChR抗体陽性MGで、症状安定のためにタクロリムスの減量を行った全患者を対象とした。副作用や無効のため減量した患者は除外した。治療関連性増悪の定義は「タクロリムス減量開始後3ヶ月未満のMG症状の増悪」とした。患者背景(発症年齢、性別、胸腺腫、罹病期間、MG Foundation of America (MGFA) 分類)、減量時の状況(MGFA postintervention status, 併用プレドニゾロン量、タクロリムス継続期間)、減量後の症状増悪の有無などを調査し、減量による治療関連性増悪を来した群と来さなかった群とを比較した。

(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115症例のうち110例(96%)で症状増悪なく減量できていた。そのうち4例ではタクロリムス3mgが中止、1例では2mgが中止されていたが、1例も増悪を認めなかった。5例(4%)で増悪を認めたが、今回の解析ではクレーゼは1例もなく、増悪した症例では内服量を元に戻すことで症状が改善していた。症状増悪の予測危険因子は発症年齢が若いこと(30.0 vs 56.0歳、 $P = 0.025$)と減量幅が大きいこと(2.0 vs 1.0 mg/day、 $P = 0.002$)であった。Receiver operating characteristic 解析

では曲線下面積はそれぞれ0.80(95%信頼区間、0.65-0.95)、0.88(95%信頼区間、0.82-0.94)であり、感度と特異度の和が最大となるカットオフ値は発症年齢52歳、減量幅1.5 mg/dayであった。発症年齢が52歳以上や減量幅が1.5 mg以内の場合は100%の患者で増悪なく減量できていたが、52歳未満でも90%で、1.5 mgより多い減量でも81%で増悪なく減量できていた。

考察

タクロリムスを含む治療経過により病勢が安定化し、タクロリムスの必要量が少なくなり、安全に減量できる可能性が示唆された。中止例は少数のため、安全性の検討のためには症例の蓄積が必要と思われる。

結論

特に、発症年齢が52歳以上、もしくは1.5 mg以内の減量幅の際には治療関連性増悪を生じる可能性が低いと、これに該当しなくとも症状が安定しているMGの大部分の患者ではタクロリムスを安全に減量できる可能性があり、減量を試みる価値がある。

文献

[1] Sanders, *et al.* Neurology 2016; 87: 419-25.

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