

# 重症筋無力症でのタクロリムス減量や神経免疫疾患へのIVIgに関する研究

分担研究者： 横田 隆徳

所属施設名： 東京医科歯科大学

## 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。115 症例のうち 110 例 (96%) で再燃を認めなかった。再燃した 5 例においてクリーゼは 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と減量幅が大きいことであった。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った。

また、神経免疫疾患に対するIVIgに関連して肺塞栓症(PE)、深部静脈血栓症(DVT)を発症した自験例の臨床的特徴を解析した。神経免疫疾患患者 68 例中 3 例で DVT、PE を発症していた。3 例とも血栓症の既往はなく歩行可能な ADL であった。3 例中 2 例はステロイドを長期に内服しており、内服している症例では血栓症が生じやすい可能性があった。

## A. 研究目的

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有害事象の有無、危険因子を検討する。

また、MG などの神経免疫疾患に対してIVIgを施行することがあり、IVIgに関連してPE、DVTを発症した自験例の臨床的特徴を解析する。

## B. 研究方法

MG 患者のタクロリムス減量に関する研究は 9 施設の患者を対象とした。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。

また、神経免疫疾患へのIVIgに関する研究は当院

の患者を対象とし、血栓症の有無、患者背景、臨床経過、各種検査所見などを解析した。

(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、個人情報情報の守秘を厳守している。

## C. 研究結果

MG 115 症例のうち 110 例 (96%) で症状増悪なく減量できていた。5 例で増悪を認めたが、クリーゼは 1 例もなく、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。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。

また、神経免疫疾患 68 例のうち 3 例 (4.4%) で DVT、PE が発症していた。3 例とも血栓症の既往はなく、歩行可能な ADL であった。3 例中 2 例はステロイドを長期に内服していた。血栓症発症群と非発症群を比較したが、年齢、性別、mRS、BMI の各項目には 2 群間で有意差を認めなかった。

#### D. 考察

MG では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。

また、神経免疫疾患では 2 クール目以降の IVIg でも血栓症を発症し得ること、IVIg 開始前の D-dimer が正常範囲内であっても、血栓症を発症し得ることに留意すべきと考えられた。

#### E. 結論

MG では特に、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、これに該当し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。

また、神経免疫疾患では歩行可能で ADL が保たれている症例であっても IVIg に関連した血栓症を発症し得る。特に、副腎皮質ステロイドを内服している症例では血栓症が生じやすい可能性があり、予防的な抗凝固薬の投与も考慮される。

#### F. 研究発表

##### (1) 国内

- 口頭発表 (1) 件
- 原著論文による発表 (0) 件
- それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

##### そのうち主なもの

###### 学会発表

1. 高橋祐子, 西田陽一郎, (24 人共同演者省略),

横田隆徳. 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. 第 37 回日本神経治療学会学術集会. 横浜. 2019.11.7.

2. 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋哲, 三條伸夫, 横田隆徳. IVIg 投与に関連して血栓症を起こした 3 例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第 60 回日本神経学会学術大会. 大阪. 2019.5.22.

3. 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 神経免疫疾患に対する IVIg 施行に関連した血栓症発症リスクの考察. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会. 幕張. 2019.9.27.

##### (2) 海外発表

- 口頭発表 (0) 件
- 原著論文による発表 (1) 件
- それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

##### そのうち主なもの

###### 発表論文

1. Nishida Y, Takahashi YK, (24 人共著者省略), Yokota T. Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. Eur J Neurol. 2020; 27: 100-104.

###### 学会発表

1. Takahashi YK, Nishida Y, (24 人共同演者省略), Yokota T. Calcineurin inhibitors can be safely reduced in most patients with well-controlled myasthenia gravis. The 71<sup>st</sup> AAN Annual Meeting, P2.2-101, Philadelphia, USA, 2019.5.6.

#### G. 知的所有権の取得状況

特許取得, 実用新案登録, その他  
該当するものなし