

学位論文題名

重症筋無力症に対する tacrolimus hydrate の長期投与と
甲状腺エコー検査の有用性について

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 重症筋無力症(myasthenia gravis MG)は神経筋接合部においてシナプス後膜のニコチン性アセチルコリンレセプター(AChR)を主標的とする自己免疫疾患である。副腎皮質ステロイドは有効ではあるが多様な副作用が現れ、合併症により減量・中止となる例や、一部の患者においてはステロイドを減量すると症状の再燃を繰り返す難治例が見られる。このような難治例に対しては免疫抑制剤が使用されている。免疫抑制剤の一つである tacrolimus hydrate を使用し、M⁻症状の改善やステロイド剤の減量が可能であるなどその有効性について報告されているが経過観察期間が長くても2~3年であり、長期観察した報告はない。今回、このような難治性MGに対して、tacrolimus をステロイド療法との併用で5年間(60か月)投与し、症状の改善が得られるか、ステロイド剤の減量が可能となるのか、長期投与による安全性は如何か、tacrolimus のMGに対する有効性について検討を行ないたい。

MGは自己免疫疾患の側面を持ち、慢性関節リウマチなど他の自己免疫性疾患の合併が知られている。特に橋本病、バセドウ病の自己免疫性甲状腺疾患の合併が多いとされている。そこでMG患者に非侵襲的な検査であるエコー検査をスクリーニング検査として用い、潜在的な甲状腺の異常、中でも甲状腺腫瘍の合併について検討し、MGに対する甲状腺エコー検査の有用性について報告する。

【対象と方法】 tacrolimus を5年間投与した全身型重症筋無力症9例を対象とし、MGの重症度、ステロイド投与量、増悪の有無あるいは増悪の頻度について、tacrolimus 投与前と投与60ヶ月後を比較し、tacrolimus のMGに対する有効性について検討した。

prednisolone(以下、PSL)投与量は平均24.0mg/日、tacrolimus 投与前の最重症度は6例がMGFA分類で3以上と重症例が多く、4例がtacrolimus 投与前に免疫吸着療法を経験していた。Tacrolimus を平均、2.6~2.9mg/日投与した。

MG162例を対象に甲状腺エコー検査を用いて、甲状腺の有所見率を検討し、悪性腫瘍を疑われた症例には可能な限り、穿刺吸引細胞診を行なった。MGに合併した甲状腺腫瘍の特徴と、同時期に甲状腺を切除したMGを合併しない甲状腺腫瘍の群と比較検討を行った。

【結果】

tacrolimus 投与開始時のMGの重症度はMG-ADLスコア2~7点で平均4.6点であったが、3か月後より徐々に低下し、60ヶ月後は3.3点まで低下した。tacrolimus 投与開始時のPSL投与量は1日当たり平均24.0mgであった。投与開始3ヶ月後より徐々に低下し、60か月後には10.2mg/日まで減少した。開始時と比較し、12ヶ月後ではWilcoxon's signed rank testにて有意($p < 0.05$)にPSLを減量できた。60か月後ではPSL投与量は1mg~35mg/日となり、tacrolimus 開始前より9例中8例で減量可能となったが、PSLの中止例はなかった。tacrolimus 投与後に治療を要した合併症はステロイドとも関連が深い、真菌感染症や骨疾患、尿管結石の合併症が多く、tacrolimus との直

接の因果関係は不明であった。

MG 患者に甲状腺エコー検査を施行したところ、エコー検査での異常所見は 165 例中 125 例に認められた。125 例中 72 例(44.4%)が結節性病変を有した。異常所見を有した 125 例のうち悪性腫瘍を否定できない症例には穿刺吸引細胞診など精査を勧め、MG 患者に US を用いた 162 例中 6 例の 3.7%に甲状腺癌(papillary carcinoma)が認められた。腫瘍の大きさは 3 例が 10mm 以下と小さいが、全例 stageⅢあるいはⅣa と stage が高かった。同時期に切除した MG を合併していない甲状腺乳頭癌 25 例では半数近い 11 例が stage I と進行度が低いものであり、腫瘍サイズは 20mm 以下が多いのが特徴的であった

【考察】

短期的には tacrolimus は 2 カ月以内で効果を発揮し、筋力改善や、MG-ADL スコアの改善や抗 AChR 抗体の低下を認める。[6,8,11-14]、MG-ADL スコアは tacrolimus 投与開始から 24 カ月まで低下しその後は安定的に推移していた。それに対し血清抗 AChR 抗体価は投与から 3 カ月は変わらないがその後次第に減少していった。副作用はステロイドとの関連があるものが多く、tacrolimus 投与との因果関係は不明である。今回の検討では、9 例と少数例であったことから、明らかな有意差が出たものが少なかった。今後、症例の蓄積を行い、多数例での検討がなされれば、有意差を持って tacrolimus が長期投与の有用であることを示すことが可能になると思われる。

本邦におけるエコー検査を用いてスクリーニングでは甲状腺癌は 0.5-1.3%であると報告されている。MG の甲状腺癌合併は 162 例中 6 例の 3.7%と高かった。甲状腺癌 6 例のうち 4 例が胸腺腫を合併していたことから、胸腺腫は甲状腺癌の危険因子となり得るかもしれないが、統計学的には有意差は認めなかった。MG に合併した甲状腺癌の 3 例は腫瘍径は 10mm 以下と小さかったが、全例甲状腺外への浸潤やリンパ節への転移を認め stageⅢ以上で進行度は高かった。MG を合併しない甲状腺癌と比べても比較検討したが、有意差はなかったが進行度が高かった。胸腺摘出前に甲状腺癌の診断が確定した場合、胸腺摘出術の際に甲状腺摘除が一期的に行える可能性があり、負担の軽減にもつながり、エコー検査は有用と思われた。

【結論】

MG に対する tacrolimus の 60 カ月にわたる長期投与は MG-ADL スコアは平均 4.6 から 3.3 に改善させ、PSL 投与量を 24.0mg/日から 10.2mg/日に減量可能となった。MG に対してステロイドとの併用療法により、経過中に MG の増悪や副作用には注意を払う必要があるが MG に対して tacrolimus 60 カ月の長期投与は有効と考える。今回の検討は 9 例と少数例であり、有意差の出ないものも多かった。今後、症例の蓄積により多数例での検討が望まれる。

162 例の MG 患者に対して甲状腺エコー検査を行い、162 例中 125 例の 77.1%に異常を認め、6 例、3.7%に甲状腺乳頭癌が指摘された。腫瘍の大きさは 3 例で 10mm 以下であるにも拘らず全例 stageⅢa からⅣと高いものであった。MG では一般の母集団より甲状腺癌の頻度が高いことが予想された。また、腫瘍サイズが小さいにも拘わらず、進行度が高いことが示され、胸腺摘出術と甲状腺摘除が一期的に行える可能性が十分ある。MG の診断時あるいは胸腺摘出術前に甲状腺エコー検査を行うことはさらに有用なことと思われた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	佐々木	秀直
副査	教授	渥美	達也
副査	教授	笠原	正典
副査	教授	寺沢	浩一

学位論文題名

重症筋無力症に対する tacrolimus hydrate の長期投与と 甲状腺エコー検査の有用性について

重症筋無力症（以下MG）はニコチン性アセチルコリンレセプター（AChR）を主標的とする自己免疫性疾患である。副腎皮質ステロイドが有効であり治療の中心であるが、多様な副作用や合併症により減量・中止となる例がある。またステロイドを減量すると症状の再燃を繰り返す難治例も見られる。この難治例に対して免疫抑制剤の一つであるtacrolimus hydrate（以下tacrolimus）が使用され、MG症状の改善やステロイド剤の減量が可能であるなどその有効性について報告されている。しかし、いずれも経過観察期間は2～3年であり、長期観察した報告はない。そこで今回、難治性MG患者9例に対して、ステロイド療法と併用してtacrolimusを5年間（60か月）投与し、症状の改善、ステロイド剤の減量の可能性、長期投与による安全性、tacrolimusのMGに対する有効性について検討を行なった。その結果、重症度はMG-ADLスコアで平均4.6から3.3に改善し、prednisolone投与量も24.0mg/日から10.2mg/日へと減量することができた。免疫抑制剤に伴う重篤な副作用も認められなかった。以上より、MGに対するtacrolimusの60か月長期投与は有効であった。

MGは自己免疫性疾患の側面を持ち、慢性関節リウマチなど他の自己免疫性疾患の合併も知られている。特に橋本病やバセドウ病など自己免疫性甲状腺疾患の合併例が多い。そこでMG患者に甲状腺エコー検査をスクリーニング検査として用い、甲状腺の異常、中でも甲状腺腫瘍の合併の有無について検討した。エコー検査での異常所見は162例中125例（77.2%）に認め、72例（44.4%）が結節性病変を有していた。悪性所見が疑われた症例には精査を進め、162例中6例（3.7%）に甲状腺癌の合併を認めた。この6例のうち4例は胸腺腫を合併していた。MGに合併した甲状腺癌5例の腫瘍径は20mm以下と小さかったが、全例被膜外への浸潤やリンパ節への転移を認めstage III以上であるのに対し、MGを合併しない甲状腺癌では20mm以下の腫瘍ではstage Iが58.8%と半数以上を占めた。日本におけるスクリーニング検査での甲状腺癌の頻度は0.5-1.3%であることから、MGにおいては一般母集団より甲状腺癌の頻度が高いことが示唆された。また、腫瘍サイズが小さいにも拘わらず進行度が高いことから、MGに甲状腺エコー検査を行うことは有用であった。

発表後、副査の渥美達也教授から、重症筋無力症(MG)において眼筋が障害され易い機序、治療抵抗性の定義、治療目標としての Drug free 状態、治療薬剤の選択順序、B cellを抑制する治療法、対象例のエントリー基準などについて質問があった。次いで副査の笠原正典教授より、甲状腺エコーの対象例、MGで甲状腺癌が多い理由、MGが女性に多い機序、胸腺腫の組織型、tacrolimus治療の報告が日本に多い理由、tacrolimusと他の免疫抑制剤との違い、について質問があった。また、学位申請論文の書式についての指摘があった。次いで主査の佐々木秀直教授より、今後の標準的治療における胸腺摘出術の意義、について質問があった。最後に、副査の寺沢浩一教授より学位申請論文の題名を研究内容に則したものに変更するよう助言があった。いずれの質問や助言に対しても、申請者は自身の研究成果に基づいて、先行研究や文献を引用しつつ、適切に回答した。

この論文は、新規免疫抑制薬tacrolimusがMGの治療に有効であること、その併用によりステロイド投与量の減量が可能であること、それに伴いステロイド長期投与に伴う副作用の軽減も可能となること、MGに甲状腺癌の合併頻度が高いこと、合併した甲状腺癌には悪性度の高いものが多いこと、などを示した点で高く評価され、今後のMGにおける治療の改善に貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。