

タクロリムスが有効であった重症筋無力症 Osserman III 型及び IIb 型高齢者の 2 症例

岩本卓也,^{*,a} 井岡三佳,^b 内藤 寛,^b 賀川義之,^a 葛原茂樹,^b 小島康生^a

Successful Treatment by Tacrolimus in Two Patients with Osserman's Grade III Intractable Myasthenia Gravis and Elderly IIb

Takuya IWAMOTO,^{*,a} Mika IOKA,^b Yutaka NAITO,^b Yoshiyuki KAGAWA,^a
Shigeki KUZUHARA,^b and Michio KOJIMA^a

Departments of Hospital Pharmacy^a and Neurology,^b Mie University School of Medicine,
2-174 Edobashi, Tsu City 514-8507, Japan

(Received October 16, 2003; Accepted January 14, 2004; Published online January 19, 2004)

Tacrolimus, a potent immunosuppressive agent, has recently become available for the treatment of myasthenia gravis (MG). However, few reports have evaluated the usefulness of tacrolimus in the elderly and in intractable MG classified as Osserman's grade IIb or higher. In this study, we examined the effects of tacrolimus in two patients with postthymectomy Osserman's grade III and IIb MG. The effects of tacrolimus were evaluated using the modified quantitative MG score (QMG score) and anti-acetylcholine receptor antibody (AChRAb) titer. Patient 1 was a 39-year-old woman with Osserman grade III MG. Her MG score improved after tacrolimus administration (3 mg/day), allowing gradual decreases in the doses of prednisolone and pyridostigmine because of improvement in MG symptoms. The AChRAb titer also decreased from 100.0 to 25.7 nmol/l during tacrolimus treatment. The concentrations of tacrolimus in whole blood ranged from 5.5 to 8.2 ng/ml during treatment. Patient 2 was a 68-year-old man diagnosed with Osserman grade IIb MG. After the initiation of tacrolimus treatment, dysphagia improved dramatically, and he was able to swallow food without a nasal feeding tube. The AChRAb titer decreased from 42.4 to 23.4 nmol/l during the treatment period. The concentration of tacrolimus in whole blood was 7.0 ng/ml 6 days after the initiation of treatment. These findings suggest that tacrolimus is effective in intractable and elderly MG patients.

Key words—myasthenia gravis; tacrolimus; MG score; blood concentration; immunosuppressive therapy

緒 言

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) は、神経筋接合部のアセチルコリン受容体 (AChR) 蛋白が自己抗体により障害を受け、興奮伝達がブロックされて起こる自己免疫性疾患である。¹⁾ 治療法には胸腺摘出術と組み合わせて、薬物療法として免疫抑制薬 (ステロイド薬、シクロスポリン、アザチオプリン、エンドキサン、ミゾリビン)、抗コリンエステラーゼ薬が使用されるが、これらの治療では十分な改善が見られない難治例が少なくない。²⁻⁴⁾ このような状況下、2000年9月から免疫抑制薬のタクロリムスの適応症にMGが追加され、臨床使用が可能となった。

タクロリムスは、T細胞が関与する免疫反応を広く抑制し、B細胞からの抗AChR抗体の産生を抑制して、治療効果を発揮すると考えられている。⁵⁾ 加えて、タクロリムスはステロイド受容体の核内移行を促し、ステロイド薬の作用を増強する可能性がある。⁶⁾ タクロリムスは *in vitro* において、同じカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンの50ないし100倍の免疫抑制効果があることから、⁷⁾ 治療抵抗性のMGに対する効果が期待されている。これまでに、タクロリムスが有効であったMG症例について報告が散見されるが、^{2-4,8)} Osserman分類IIb型以上の難治症例や高齢者に対するタクロリムスの使用例について、治療効果や有効血中濃度の情報は無い。

今回我々は、Osserman III型 (39歳) と Osserman IIb型 (68歳) の胸腺摘出後の難治症例に対

^{a)}三重大学医学部附属病院薬剤部, ^{b)}同神経内科
e-mail: taku-iwa@clin.medic.mie-u.ac.jp

してタクロリムスを使用し、良好な治療効果を得たので報告する。

方 法

臨床症状の評価は、神経内科医が MG スコア [QMG スコア⁹⁾を一部改訂した MG 評価基準 (Table 1)] を用いて行った。MG スコアの測定は、2 症例ともに、プレドニゾロン (PSL) 60 mg 服用日の朝食前に行った。タクロリムスの治療効果は、MG スコア、抗 AChR 抗体価、MG 治療薬の投薬歴の推移より検討した。

タクロリムスは、3 mg を 1 日 1 回夕食後に投与し、朝食前の全血中薬物濃度を測定した。血中濃度の測定は、酵素免疫法 [IMx アナライザー、アボットジャパン(株)、東京] を用いて測定した。

MG の Osserman 分類により、急激に発症し呼吸筋麻痺を伴う MG を III 型、発声や嚥下などの機能障害、呼吸困難が見られる全身型の MG を IIb 型と診断した。

結 果

1. 症例 1 年齢 39 歳 女性、身長 163 cm、体重 62 kg
 診断：Osserman III 型、抗 AChR 抗体 (+)、胸腺腫 (+)
 治療経過：1997 年 6/11 当科に入院し MG と診断さ

れ、気管切開と血漿交換を受けた。6/30 拡大胸腺摘出術を施行された。術後 PSL にてコントロールが不良なため、11/29 よりミゾリピン 50 mg を併用した。1998 年 5/12 PSL 70 mg 隔日、ミゾリピン 100 mg/日で退院した。その後、治療経過がよいため、ミゾリピンを中止し、PSL は 15 mg 隔日投与まで減量した。しかし、2002 年 7/17 に複視と上肢近位筋力低下を認めため、PSL を 60 mg 連日に増量した。7/27 呂律が回りにくく、息が吸い込みにくくなりクレーゼの危険性があったため当科に入院し、臭化ピリドスチグミン (PB) 180 mg/日を開始した。PB の効果は 5 時間程度持続するが、その後呼吸状態が悪化するため、8/13 よりタクロリムス 3 mg/日の内服を開始した。

タクロリムス開始からの治療経過を、Fig. 1 に示す。8/14 の MG スコアは、四肢筋力、頸筋力、眼筋力が弱く 12 点であった。8/19 の MG スコアは、眼筋力と球筋力の改善が見られ 9 点に低下し、同日より PSL を 60 mg 連日投与から 60 mg/30 mg 交互投与に減量した。また、8/21 より PB も 120 mg/日に減量した。MG スコアは、PSL と PB を減量後いったん上昇するが、9/9 には下肢と頸筋力の改善が見られ 7 点に低下し、PB を 60 mg/日に減量した。9/25 には眼瞼下垂に改善があり、MG スコアは 6 点に低下し、PSL を 60 mg/25 mg 交互投与に減量し、10/8 に PB を中止した。その後、10/15 の MG

Table 1. Evaluation Criteria of MG Symptom in MG Score

スコア		0 点	1 点	2 点	3 点
四肢・体幹筋力	上肢筋力	上肢挙上 \geq 120 秒	120— \geq 60 秒	60— \geq 10 秒	<10 秒
	下肢筋力	下肢挙上 \geq 60 秒	60— \geq 20 秒	20— \geq 5 秒	<5 秒
	頸筋力	頸挙上 \geq 30 秒	30— \geq 15 秒	15— \geq 5 秒	<5 秒
	握力*	男 \geq 30 kg 女 \geq 20 kg	30— \geq 15 kg 20— \geq 10 kg	15— \geq 5 kg 10— \geq 5 kg	<5 kg <5 kg
	肺活量	男 \geq 3.5 l 女 \geq 2.5 l	3.5— \geq 2.5 l 2.5— \geq 1.8 l	2.5— \geq 1.5 l 1.8— \geq 1.2 l	<1.5 l <1.2 l
眼・球筋力	眼瞼下垂	上方視の時間 \geq 30 秒	30— \geq 15 秒	15— \geq 5 秒	<5 秒
	眼輪筋力	正常	強い抵抗を加えると閉眼できない	弱い抵抗を加えるだけで閉眼できない	抵抗を加えなくても、閉眼不能で眼球結膜が見えてしまう
	舌運動障害	障害なし	頬を舌で押し上げる筋力が弱い	かろうじて舌で頬を押せる	頬まで動かせない
	嚥下障害	障害なし	少し飲み込みにくい が、鼻に抜けたりむせない	時々鼻に抜けたり、むせる	チューブ挿入

* 握力の測定は症状の強い側とし、両側に差が見られない場合は利き手側とする。
 各項目のスコアの和を MG スコアとする。

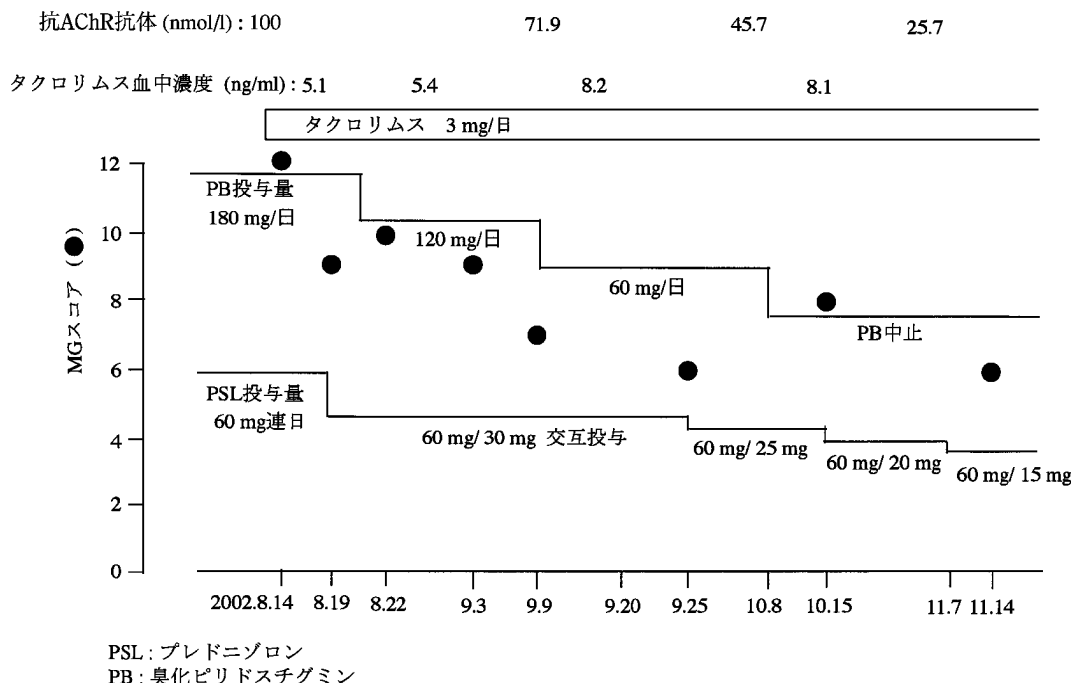


Fig. 1. Time Course of Changes in MG Score and Other Related Indices in Case 1

スコアは8点に上昇したが、臨床症状は安定していたため、10/15より引き続きPSLを60 mg/20 mg交互投与に漸減した。11/7よりPSLを60 mg/15 mg交互投与に減量したが、11/14のMGスコアは6点に低下し、11/18に退院した。

抗AChR抗体は、タクロリムス治療前は100 nmol/lであったが、MGスコアの低下とともに低下し、11/5には25.7 nmol/lまで低下した (Fig. 1)。タクロリムスの血中濃度は、8/16と8/27はそれぞれ5.1 ng/mlと5.4 ng/mlであった (Fig. 1)。9/17と10/15の測定値は、それぞれ8.2 ng/mlと8.1 ng/mlに上昇した。

2. 症例2 年齢68歳 男性、身長162 cm、体重53 kg
診断: Osserman IIb型、抗AChR抗体 (+)、胸腺腫 (-)
治療経過: 1999年3月に眼瞼下垂と複視が発症し、同年9月MGと診断された。PSL 20 mg/日で症状緩和し、2001年6月PSL 5 mg/日まで漸減した。2002年5月再び複視が出現し、また同時期より舌がもつれ、次第に喉の痛みが強くなり食事が十分摂れなくなった。嚥下の改善を目的にPB 60 mgを併用したが、唾液分泌が亢進し嚥下が悪化したためPBは中止となった。6/15当科受診し、PSL 20

mg/日内服にて症状は改善したが、7/3眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害を認め、クリーゼの危険性も考えられたため、7/4当科に入院した。

入院後、PSLを50 mg/10 mg交互投与に増量し、7/31に拡大胸腺摘出術を施行した。しかし、術後症状が悪化したため、8/9よりPSLを60 mg/20 mg交互投与に増量した。この頃より右上腹部痛があり、8/26に胃後壁に血塊が付着した潰瘍を認めた。8月下旬より徐々に眼筋力と球筋力が改善したが、その後1ヵ月以上顕著な改善は見られなかった。消化器症状により、PSLの増量が困難なため、10/22よりタクロリムス3 mg/日夕食後の内服を開始した。

タクロリムス開始からの治療経過を、Fig. 2に示す。10/23のMGスコアは10点であり、眼筋力低下、舌運動障害、嚥下障害が見られた。タクロリムス投与翌日 (10/24) より嚥下障害の改善が見られ、経鼻チューブが抜去された。10/25のMGスコアは、舌運動に改善が見られ8点に低下した。さらに、下肢筋力、頸筋力、嚥下障害の改善が見られ、11/14のMGスコアは5点に低下し、11/20に退院した。

抗AChR抗体は、タクロリムス治療前は42.4 nmol/lであったが、11/5には23.4 nmol/lに低下

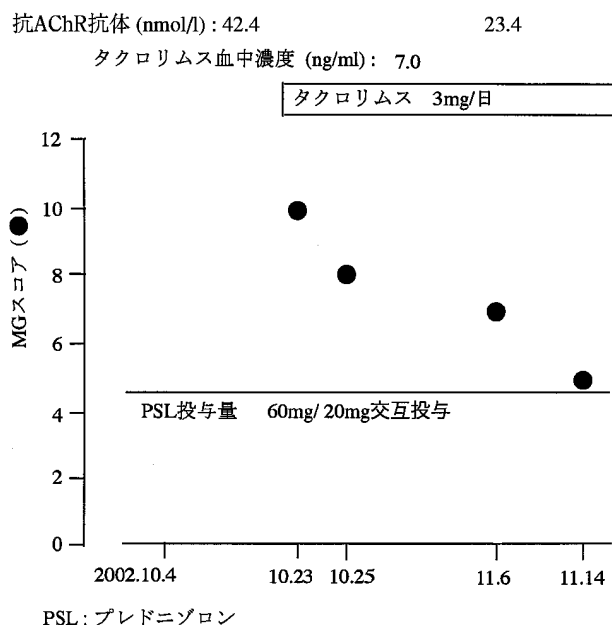


Fig. 2. Time Course of Changes in MG Score and Other Related Indices in Case 2

した (Fig. 2). 10/28 に測定したタクロリムスの血中濃度は、7.0 ng/ml であった。

考 察

今回、Osserman III 型及び Osserman IIb 型の難治症例 2 例に免疫抑制薬のタクロリムスを投与したところ、2 例とも良好な治療効果を得ることができた。これまで、タクロリムスの投与により、60 歳以下の Osserman I, IIa, IIb 型の MG 症例で嚥下障害、構音障害、四肢筋力の改善及びステロイド薬の減量が可能であったことが報告されている。^{2-4,8)}

症例 1 は、症状の維持に PSL 60 mg 連日投与を必要とする Osserman III 型の症例 (39 歳) であり、タクロリムス投与後 1 週間で眼筋力と球筋力の改善が見られ、PSL 及び PB 減量後も MG スコアを低下させることができた。症例 2 は、Osserman IIb 型の高齢 (68 歳) の症例であるが、タクロリムス投与翌日から嚥下障害の顕著な改善が認められ、経鼻栄養チューブを取り外すことが可能となった。タクロリムスによる治療早期の効果は、ステロイド薬の神経筋接合部への直接作用を増強するためと考えられている。⁴⁾ また、タクロリムスは、リアノジン受容体を開口させて筋小胞体の Ca^{2+} の放出を促進することが動物実験で示されており、¹⁰⁾ この骨格筋に対する直接作用により、服用直後から効果を示し

たとも考えられる。

本邦におけるタクロリムスの投与量は 3 mg/日とされ、MG における薬物血中濃度の有効域は設定されていない。しかし、MG の病型は一様ではなく、障害部位、胸腺腫の有無、抗 AChR 抗体やその他ペプチド抗体の有無により、タクロリムスの有効濃度域は異なる可能性がある。これまでの報告では、抗 AChR 抗体 (+)、胸腺腫 (+)、Osserman IIa 型、50 歳の症例において、血中濃度 3.1—5.9 ng/ml で治療効果が認められている。³⁾ また、抗 AChR 抗体 (+)、胸腺腫 (-)、Osserman IIb 型、58 歳の症例では、血中濃度 2.1—3.0 ng/ml で治療効果の改善が認められている。⁸⁾ 本症例 1 及び 2 は、それぞれ抗 AChR 抗体 (+)・胸腺腫 (+) 及び抗 AChR 抗体 (+)・胸腺腫 (-) の症例であり、定常状態におけるタクロリムス濃度はそれぞれ 5.1—8.2 ng/ml, 7.0 ng/ml であった。これらの血中濃度は、経過が良好であった過去の報告の濃度に達しており、治療効果が発現可能な薬物濃度であったと考えられる。また、これらの血中濃度は、肝移植後の維持期における血中濃度以下であり、¹¹⁾ 長期継続投与が十分可能な濃度域と考えられる。

症例 1 において、タクロリムス濃度に変動が見られるが、要因として薬物相互作用が考えられた。8/16 と 8/27 の血中濃度は、それぞれ 5.1 ng/ml と 5.4 ng/ml であり、前日の PSL の投与量は 60 mg/日であった。これに対し、9/17 と 10/15 の濃度はそれぞれ 8.2 ng/ml と 8.1 ng/ml であり、前日の PSL の投与量はそれぞれ 30 mg/日と 25 mg/日であった。ステロイド薬は、タクロリムスの代謝を亢進することが *in vitro* で示されており、¹²⁾ この作用によりタクロリムス濃度が変動した可能性が考えられる。

以上より、Osserman III 型及び Osserman IIb 型の難治症例において、ステロイド薬に加えてタクロリムスを併用し、5—9 ng/ml の濃度域で治療効果が得られた。この結果より、高齢者や Osserman IIb, III 型の難治症例についても比較的低い血中濃度域でタクロリムスの治療効果が期待できると考えられる。

REFERENCES

- 1) Drachman D. B., *N. Engl. J. Med.*, **330**, 1797-

- 1810 (1994).
- 2) Yoshikawa H., Mabuchi K., Yasukawa Y., Takamori M., Yamada M., *J. Clin. Neurosci.*, **9**, 627–628 (2002).
 - 3) Ohuchi M., Shimizu M., Nakame T., Ohmi M., *Shinyaku To Rinshou*, **51**, 163–167 (2002).
 - 4) Yasukawa Y., Mabuchi K., Yoshikawa H., Takamori M., *Shinkeimenekigaku*, **8**, 154–155 (2000).
 - 5) Kino T., Hatanaka H., Miyata S., Inamura N., Nishiyama M., Yajima T., Goto T., Okuhara M., Kohsaka M., Aoki H., *J. Antibiot.*, **40**, 1256–1265 (1987).
 - 6) Wolfe G. I., Barohn R. J., Foster B.M., Jackson C. E., Kissel J. T., Day J. W., Thornton C. A., Nations S. P., Bryan W. W., Amato A. A., Freimer M. L., Parry G. J., *Muscle Nerve*, **26**, 549–552 (2002).
 - 7) Kilian K., Banyai A., Karadi A., Miklos K., Patranzy G. G., Paloczi K., *Transplant. Proc.*, **30**, 4130–4131 (1998).
 - 8) Ohuchi M., Shimizu M., Kawamoto S., Shibutani T., Ohmi M., *Shinyaku To Rinshou*, **50**, 962–965 (2001).
 - 9) Jaretzki A. 3rd., Barohn R. J., Ernstoff R. M., Kaminski H. J., Keeseey J.C., Penn A. S., Sanders D. B., *Neurology*, **55**, 16–23 (2000).
 - 10) Snyder S. H., Lai M. M., Burnett P. E., *Neuron*, **21**, 283–294 (1998).
 - 11) Wiesner R. H., *Transplantation*, **66**, 493–499 (1998).
 - 12) Prasad Tata N. V., Subbotina N., Burckart G., Swaminathan A., Gusev A.I., Hercules D. M., Venkataramanan R., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **96**, 107–110 (1997).