

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	20D717	氏名	濱田 康宏
論文題目	Reduction rate of anti-acetylcholine receptor antibody titer levels is an early prognostic indicator for myasthenia gravis		

**(論文要旨)**

**【背景】**重症筋無力症は、骨格筋の易疲労性と日内変動を特徴とする自己免疫性の神経筋接合部疾患である。85%の患者に、病原性をもつ抗アセチルコリン受容体抗体(AChR Ab)が検出される。しかしAChR Ab抗体価の変化が疾患活動性を反映するかは明らかでない。

重症筋無力症の治療目標として「軽微な筋力低下はあるが日常生活に支障がない状態(Minimal Manifestations, MM)以下の症状(MM-or-better)、かつ内服プレドニゾロン(PSL) 5mg/day以下(MM-or-better-5 mg)」が日本の診療ガイドラインで推奨されている。2021年に、AChR Ab抗体価の低下率(以降、「抗体価低下率」)で1年後のMM-or-betterを予測できると報告された。しかし治療目標のMM-or-better-5 mgを予想できるかは不明であった。

**【目的】**1年後のMM-or-better-5 mgの予測指標としての抗体価低下率の有用性を評価する。

**【方法】**当院で2005年から2022年の間に治療を開始した、AChR Ab陽性の重症筋無力症患者83名を対象とした。患者背景、AChR Ab抗体価、治療内容、症状等を医療記録から後ろ向きに収集した。治療後のAChR Abに関して、その測定時期により、早期(治療開始後30日以内)、中期(31-60日)、後期(61-100日)の3群に分けた(図1)。抗体価低下率の定義は既報告を参照し、(治療前のAChR Ab抗体価 - 治療後のAChR Ab抗体価)/治療前のAChR Ab抗体価/治療開始から治療後のAChR Ab抗体価測定までの日数×100(%/日)とした。1年後のMM-or-better-5 mgの達成の評価に関して、ROC曲線を作成した。

**【結果】**免疫治療(ステロイドパルス(IVMP)、免疫グロブリン療法(IVIg)、血漿交換(PE)、PSL、タクロリムス(TAC)、シクロスポリン(CSA))を行わなかった14名、治療開始後1年間でAChR Abを評価しなかった13名、1年後の経過観察がない3名を除外し、53名を解析した。患者背景を表1に示す。24人(45%)が1年後にMM-or-better-5 mgを達成した。1年後にMM-or-better-5 mgを達成した患者は、達成しなかった患者と比較して、治療前および1年後のAChR Ab抗体価は有意に低く(それぞれ $p = 0.008$ と $0.0014$ )、IVMP実施率が有意に高かった( $p = 0.028$ )。早期群( $n = 33$ )のROC曲線のAUCは0.75で、抗体価低下率のカットオフを1.68%/日とすると、感度85%、特異度70%となった(図2)。中期群( $n = 34$ )、後期群( $n = 38$ )のAUCはそれぞれ0.64、0.69と低かった。早期での抗体価低下率がカットオフより高い群( $n = 17$ )ではカットオフより低い群( $n = 16$ )と比較して、早期におけるIVMP実施率が有意に高かった( $p < 0.001$ )(表2)。

**【結論】**治療開始後30日以内の抗体価低下率は1年後のMM-or-better-5 mgの予測に有用である。抗体価低下率が低い症例では治療強化が必要かもしれない。前向き研究での検証が必要である。(1,380字)

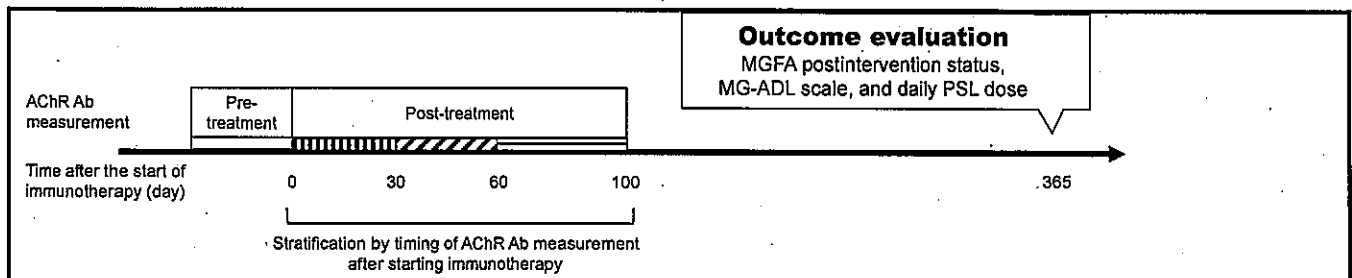


図1 AChR Abの評価時期と転帰の評価。

表1 患者背景

Characteristics	n = 53
Age of onset (years)	63.1 (19.9–84.7)
Sex (male:female) (n)	20:33
MGFA classification before immunotherapy (I:II:III:IV:V) (n)	16:27:5:2:3
ELT classification (early-onset:late-onset:thymoma-associated) (n)	7:30:16
MG-ADL scale	
before immunotherapy	6 (0–21)
1 year after starting immunotherapies	0 (0–16)
AChR Ab titer level	
before immunotherapy (nmol/L)	48.9 (0.5–1400)
1 year after starting immunotherapies (nmol/L)	7.5 (0.3–775)
MM or better status	
1 year after starting immunotherapies (n)	47 (89%)
at daily PSL dose of ≤5 mg 1 year after starting immunotherapies (n)	24 (45%)
Fast-acting treatment (n)	35 (66%)
IVMP:IVIg:PE (n)	26:19:2
Oral immunosuppressive treatment (only PSL:PSL + TAC:only TAC:PSL + CSA:PSL + TAC + CSA) (n)	24:24:1:1:1
Daily oral PSL dose 1 year after starting immunotherapies (mg/d)	6 (0–30)

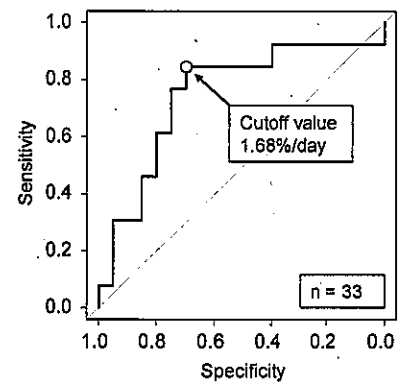


図2 早期群のROC曲線。

表2 治療開始後30日以内での抗体価低下率がカットオフ(1.68%/日)より高い群と低い群での比較

Characteristics	High (n = 17)	Low (n = 16)	p-value
Age of onset (years)	68.1 (19.9–84.7)	50.7 (29.4–79.9)	0.078 <sup>a</sup>
Sex (male:female) (n)	7:10	4:12	0.465 <sup>b</sup>
MGFA classification at the initial visit (I:II:III:IV:V) (n)	2:9:2:2:2	4:9:3:0:0	0.434 <sup>b</sup>
ELT classification (early-onset:late-onset:thymoma-associated) (n)	2:10:5	4:6:6	0.427 <sup>b</sup>
MG-ADL scale			
before immunotherapy	8 (3–21)	7 (4–13)	0.620 <sup>a</sup>
1 year after starting immunotherapies	0 (0–2)	0 (0–13)	0.219 <sup>a</sup>
AChR Ab titer level			
before immunotherapy (nmol/L)	50.8 (12.8–958.5)	68.9 (1.1–1400)	0.801 <sup>a</sup>
1 year after starting immunotherapies (nmol/L)	3.1 (0.3–430)	16.85 (0.6–775)	0.095 <sup>a</sup>
Time from start of immunotherapy to measurement of AChR Ab (day)	21 (11–30)	23.5 (7–30)	0.415 <sup>a</sup>
MM or better status at daily PSL dose of ≤5 mg 1 year after starting immunotherapies (n)	11 (65%)	2 (12%)	0.004 <sup>b</sup>
Fast-acting treatment during the early period (n)	16 (94%)	4 (25%)	<0.001 <sup>b</sup>
IVMP (n)	11 (65%)	0 (0%)	<0.001 <sup>b</sup>
IVIg (n)	9 (53%)	4 (25%)	0.157 <sup>b</sup>
PE (n)	1 (6%)	0 (0%)	1.0 <sup>b</sup>
Oral immunosuppressive treatment during the early period			
PSL only (n)	6 (35%)	12 (75%)	0.037 <sup>b</sup>
PSL + TAC (n)	8 (47%)	3 (19%)	0.141 <sup>b</sup>

データは中央値(全範囲)あるいは件数(%)で示す。a: Mann-WhitneyのU検定, b: Fisherの正確検定。

掲載誌名	Neurology and Clinical Neuroscience		第 巻, 第 号
(公表予定) 掲載年月	2023年12月26日 掲載受理	出版社(等)名	Wiley
Peer Review	有		無

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。