




## 学位論文審査の結果の要旨

令和6年2月15日

審査委員	主査	上野正樹			
	副主査	三木宗記			
	副主査	三宅啓介			
願出者	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				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格      不合格      (該当するものを○で囲むこと。)				
<p>〔要旨〕</p> <p>【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。約8割の患者に、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。</p> <p>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。</p> <p>【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。</p> <p>【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。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。</p> <p>【結果】免疫治療(ステロイドパルス(IVMP)、免疫グロブリン療法、血漿交換、PSL、タクロリムス、シクロスポリン)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。</p>					

24人(45%)が1年後にMM-or-better-5 mgを達成した。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。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、患者背景、重症度、AChR Ab抗体価に有意差はなかったが、早期におけるIVMP実施率が有意に高かった(p < 0.001)。

【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。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和6年2月15日に行われた。以下のような質問がなされ、いずれも適切な回答が得られた。

1. 全身型と眼筋型とで、別々に解析すべきでは？  
→今回は統合して解析したが、全身型と眼筋型をそれぞれ解析すれば、より詳細な結果が得られると考えられる。
2. 胸腺腫合併症例で胸腺摘除を行ったタイミングは解析に入っているのか？  
→胸腺摘除術の時期については考慮していない。今回の研究デザインは、免疫治療を開始した日を基準としている。胸腺摘除の時期は、免疫治療を行う前の症例もあれば、免疫治療を開始してからの症例もあり、様々であった。
3. 今回用いた抗体価低下率は、国際的に用いられているのか？  
→2021年の千葉大学の論文で定義されたものであり、まだ広く使われてはいない。今後、様々な追試が行われることで有用性の評価が定まっていくと思われる。本研究は、その有用性を示す一例となり得る。
4. 抗体価低下率が低い症例に追加のステロイドパルスを行う場合、何回繰り返すべきか？  
→未検証である。たとえば、抗体価低下率に追加治療を行った後の抗体価低下率を評価し、その後の症状経過を評価するような研究が必要である。
5. 体重の影響はあるのか？  
→体重あたりのステロイド量を考えれば、影響はあり得る。今回の研究では解析対象としておらず今後の課題である。
6. なぜ眼症状のみの眼筋型が存在するのか？  
→その理由は明らかになっていない。眼筋型の一部の症例は全身型に進展することを考えると、眼筋が最も自己抗体の影響を受けやすい部分なのかもしれない。
7. 内服ステロイドを隔日投与している症例の扱いは？  
→1/2の量を連日投与したものとして扱った。
8. 抗体価低下率がカットオフを上回る症例は1年後の予後が良いとのことだが、抗体価低下率評価の時点で臨床的な印象と合致するのか？  
→治療開始から約1か月の時点では、1年後の良好な経過を予測できるまでの症状改善は得られていない症例もある。その点で、抗体価低下率で予測できるのは有用であると考えている。

本論文は重症筋無力症に関する研究であり、治療開始後30日以内の抗体価の低下率を用いて1年後の良好な転帰を予測できることを示した。重症筋無力症の個々の症例で治療方針の決定に役立つ可能性があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判断し、合格とした。

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			

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。