

(様式 甲 5)

氏 名	吉本 幸世
(ふりがな)	(よしもと ゆきよ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第34号
学位審査年月日	令和3年7月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Assessment of clinical factors affecting outcome of myasthenia gravis (重症筋無力症の転帰に影響を及ぼす臨床因子の評価)
論文審査委員	(主) 教授 鰐渕 昌彦 教授 今川 彰久 教授 小野 富三人

学位論文内容の要旨

《目的》

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) は易疲労性の筋力低下を特徴とする自己免疫性神経疾患である。神経筋接合部を構成する分子に対する自己抗体の出現によって神経筋接合部の刺激伝導が阻害されることで症状が引き起こされると考えられている。臨床的に、眼瞼下垂や複視といった眼症状のみを呈する眼筋型と、四肢の筋力低下、嚥下障害および呼吸不全を呈する全身型に分類される。

全身型 MG の治療として、副腎皮質ステロイドを主とした免疫抑制療法が行われる。しかし、副腎皮質ステロイドの投与は長期に及ぶことから、易感染性、糖尿病、骨粗鬆症といった合併症の出現が問題となる。症状コントロールの達成可能な目標として、プレドニ

ゾロン (PSL) 換算で 5mg/日以下の治療で、日常生活に支障のない程度にまで症状を改善する Myasthenia Gravis Foundation of America Post Intervention Status (MGFA-PIS) における軽微症状 (Minimal Manifestation, MM) が掲げられている。MM の達成率は 40～50%であることが報告されている。約半数の症例は治療目標を達成できない転帰不良群である。MG の転帰を予測する因子として、肺炎や敗血症の合併、胸腺摘除術の有無といったものが報告されている。しかし、MG 治療を開始する前の状態と転帰との関連は明らかでない。本研究では、MG 治療前に評価可能な項目と転帰との関連について検討することを目的とした。

《対象と方法》

2000 年 1 月から 2017 年 3 月に当科に入院し、MG と診断された連続 104 例を対象とした。診療録から 2019 年 12 月までの臨床情報を後方視的に収集した。治療前に収集した評価項目として、発症年齢、性別、嚥下障害の有無、Body Mass Index (BMI)、一般血液・生化学検査、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体および抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体の有無、重症度、胸腺異常および悪性腫瘍の有無、他の自己免疫性疾患の合併がある。治療後の評価項目として、観察期間、治療内容、併発症の有無、最終診察時の MGFA-PIS 分類に関する情報を集めた。前医で免疫抑制剤が開始され直ちに当科を受診した 8 例では、当科初診時の検査所見を治療前に含めた。高齢発症は 65 歳以上での発症と定義した。重症度は観察期間中の最重症 MGFA 臨床分類 (クラス I～V に分類され、クラス V が最重症型) を用いた。栄養状態を評価するため、血清総蛋白値、血清アルブミン値、総コレステロール値、リンパ球数から算出される CONUT (Controlling Nutritional status) スコアを用いた。血清総蛋白が 6.5 g/dl 以下を低蛋白血症、血清アルブミンが 4.0 g/dl 以下を低アルブミン血症と定義した。低 BMI は 18.5kg/m² 未満とした。転帰は、最終診察時の MGFA-PIS 分類で判定し、完全寛解を含む MM 以上の状態を転帰良好群とし、MM より悪い状態を転帰不良群とした。

統計解析は JMP® Pro 13.0 (SAS Institute Inc.) ソフトを用いて行った。連続変数の 2

群間比較は Mann-Whitney U 検定で解析し、名義変数の 2 群間比較は Fisher の正確検定で解析した。P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。各因子と転帰不良の判定までの時間的関連は Kaplan-Meier 曲線で解析した。転帰予測因子の単変量および多変量解析には Cox 回帰分析を用いた。

《結 果》

転帰良好群は 80 例、転帰不良群は 24 例であった。この 2 群を比較すると、嚥下障害を有する割合が転帰不良群で有意に高かった ($p=0.002$)。治療前に低蛋白血症および低アルブミン血症を呈した割合が転帰不良群で有意に高かった (それぞれ $p=0.036$ 、 $p=0.014$)。CONUT スコアは転帰不良群でより高値であった ($p=0.043$)。年齢、重症度は転帰不良と関連が認められなかった。PSL の最大投与量および免疫グロブリン大量療法 (IVIg) の実施は転帰不良群で有意に多かった (それぞれ $p=0.030$ 、 $p<0.001$)。併発症の中では、感染症の発症が転帰不良群で有意に多かった ($p=0.002$)。Kaplan-Meier 曲線による解析では、嚥下障害、低 BMI、低蛋白血症、低アルブミン血症、CONUT スコア高値 (2 点以上)、IVIg の実施、感染症の併発が転帰不良と有意に関連していた。転帰予測因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて解析したところ、単変量解析では嚥下障害 (ハザード比 [HR] 5.16、95%信頼区間 [CI] 1.77-21.90)、低蛋白血症 (HR 2.80、95%CI 1.23-6.26)、低アルブミン血症 (HR 3.84、95%CI 1.71-9.16)、CONUT スコア高値 (HR 2.79、95%CI 1.25-6.37)、IVIg の実施 (HR 7.06、95%CI 3.11-16.33)、感染症の併発 (HR 2.62、95%CI 1.13-5.86) が転帰不良と関連していた。多変量解析では、嚥下障害 (HR 6.92、95%CI 1.49-40.31) と低アルブミン血症 (HR 2.57、95%CI 1.04-6.57) が転帰不良と関連していた。

《考 察》

Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析において、嚥下障害と低アルブミン血症が独立した転帰予測因子であることが見いだされた。治療前の嚥下障害は肺炎の合併を誘発しやすくし、低アルブミン血症は感染症などの併発症に対する耐性を低下させ、それぞれ

治療への抵抗性をもたらす可能性が考えられた。

本研究の限界として、単施設での後方視的研究であること、免疫抑制治療の内容が統一されていないこと、低アルブミン血症の改善が予後を変えるか不明であることが挙げられる。しかし、これまで治療前の低アルブミン血症と転帰との関連および予後予測因子としての可能性を示した報告はない。本研究ははじめてこの点を明らかにした。今後、低アルブミン血症に対する治療介入が転帰に与える影響について、標準化された治療プロトコールで前方視的に解析する必要があると考えられた。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) は、易疲労性の筋力低下を特徴とする自己免疫性神経疾患である。治療として、副腎皮質ステロイドを主とした免疫抑制療法が行われる。治療目標としてプレドニゾロン (PSL) 換算で内服量 5mg/日以下の治療で、日常生活に支障のない程度にまで症状を改善する Myasthenia Gravis Foundation of America Post Intervention Status (MGFA-PIS) における軽微症状 (Minimal Manifestation, MM) が掲げられている。しかし、MM の達成率は 40~50%にすぎない。申請者は、MG 治療前に評価可能な項目と転帰との関連について検討した。当院に入院した MG 患者 104 例を対象とし、後方視的に臨床情報を集め、臨床的に同定される因子と転帰との関連を統計学的に解析した。最終診察時、MM 以上を呈している症例を転帰良好群とし、MM に至らない症例を転帰不良群とした。転帰良好群は 80 例で、転帰不良群は 24 例であった。Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析では、治療前の嚥下障害、低蛋白血症、低アルブミン血症、栄養状態を表す CONUT (Controlling Nutritional status) スコア 2 点以上の存在が転帰不良と関連していた。多変量解析では、治療前の嚥下障害と低アルブミン血症が独立した転帰予測因子として認められた。申請者は、治療前の嚥下障害と低アルブミン血症が、MG の難治化の転帰予測因子である可能性を示した。これまで、低アルブミン血症と転帰との関連を示した報告はなく、はじめて治療前の栄養状態がその後の治療効果に影響を及ぼす可能性を示唆した。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Muscle & Nerve

64(1): 90-94, 2021 Jul

doi: 10.1002/mus.27247.