

学位授与番号	甲第 1924 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 22 日
氏 名	古川 裕
学位論文題目	Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis (重症筋無力症に対するタクロリムスの治療効果と、サイトカイン・ネットワーク修飾作用について)
論文審査委員	主 査 教 授 和田 隆志 副 査 教 授 向田 直史 中尾 眞二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

重症筋無力症(Myasthenia gravis; MG)治療におけるタクロリムスの長期的有用性を臨床的に検討し、またタクロリムスのサイトカインネットワークに与える影響につき検討する目的で以下の研究を行った。

- 1) 1993 年から 2004 年に当科で MG と新規に診断された連続 86 例のうち、全身型 MG かつアセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性でプレドニゾン(PSL)を投与され、良好な経過を維持した 29 例を対象にタクロリムス投与群(13 例)と非投与群(16 例)に分け、PSL 投与量、MG-ADL scale、AChR 抗体価の経過を、3 年間にわたり診療録を元に後方視的に検討した。
- 2) 長期間 PSL 減量が困難で、追加治療としてタクロリムスを投与された 9 例についても同様に治療経過を 3 年間調査した。
- 3) 当科で MG と診断された 21 名(未治療群 6 名、PSL 単独療法群 7 名、PSL・タクロリムス併用群 8 名)と健常対照群 8 名から末梢血単核球(PBMC)を分離・培養し、培養上清中の各種サイトカイン産生量を測定した。

結果は以下の如くであった。

- 1) 新規 MG 診断例の検討について、タクロリムス投与群では非投与群に比べ、治療開始 30 ヶ月以降で PSL 投与量が有意に少なく、AChR 抗体価の減少率が有意に大きかった。
- 2) PSL 減量困難例の検討では、タクロリムス開始後 6 ヶ月で PSL の減量効果を認めた。
  - 1) 2)の検討においてタクロリムス投与が関係したと思われる有害事象は 5 件認めたが、いずれも減量等の適切な対応により改善した。
- 3) PBMC のサイトカイン産生能について、PSL・タクロリムス併用群において IL-4、IL-17、IFN- $\gamma$  の産生抑制および IL-10 の産生亢進を認めた。

以上の結果よりタクロリムスの投与により長期的に PSL の総投与量をより少なくすることが出来る可能性が示唆された。その薬理作用の一部は、IL-17、IFN- $\gamma$  の産生抑制が見られることより Th1-マクロファージ系細胞の機能抑制、および IL-10 産生細胞である制御性 T 細胞 (Tr1)の活性化による可能性が示唆された。

本論文は我が国で開発された免疫抑制薬タクロリムスの MG に対する有効性、安全性を示すとともに、その独自の作用機序についても貴重な示唆を与えるものである。よって医学博士の学位に値すると評価された。