

難治性重症筋無力症の病態生理と疾病負荷に関する研究

分担研究者： 村井弘之

所属施設名： 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学

研究要旨

重症筋無力症 (MG) の約半数程度は免疫治療により日常生活に支障のないレベルの状態を達成することができるが、10-15%は難治性であるといわれている。われわれは診療データベースを用いて難治性 MG を抽出し、非難治性 MG および対照疾患 (パーキンソン病) と比較した。その結果、入院回数、入院日数は難治性 MG で有意に高く、これらの患者が医療資源を多く使用していることが明らかとなった。また、RDI>1.1 (すなわちステロイド量が増加した) の割合は難治性 MG で高かった。難治性 MG の病態生理を解明すべく、われわれは現在エクリズマブを投与した難治性 MG において網羅的に補体蛋白、MG 関連抗体、炎症マーカーを探索する前向き多施設共同臨床研究を進めている。

A. 研究目的

重症筋無力症 (MG) では、良好な患者 QOL を早期に達成することを目指し、治療戦略が見直されている。それにより MG の約半数程度は日常生活に支障のないレベルの状態を達成することができるが、それでも 10-15% は難治性であるといわれている。われわれは診療データベースを利用して、難治性 MG と非難治性 MG、および神経疾患の代表としてパーキンソン病患者を比較し、難治性 MG における疾病負荷を評価した。

本邦ではエクリズマブは難治性 MG に限って使用されている。そこで、エクリズマブを投与された MG を対象として網羅的に補体蛋白、MG 関連抗体、炎症マーカーを探索する前向き多施設共同臨床研究を立ち上げて難治性 MG の病態解明を試みようと考えた。現在患者のリクルートをおこなっている。

B. 研究方法

日本の大規模レセプトデータベース (メディカル・データ・ビジョン株式会社の MDV database) を用いた。初診日を起点とし 12 か月以上のデータを有する 18 歳以上の患者データを 2008 年から 2016 年の期間で後向きに評価した。ICD-10 診断コード [G70.0] を付した患者 10297 名のうち、想定される保険病名患者や、同コードの申請が 1 回だけの患者を除外後、解析した。

難治性の定義は、

- 1) 3 剤以上の免疫抑制薬 [IST: アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸、メトトレキサート又は経口ステロイド]
- 2) 1 剤以上の IST および [シクロホスファミド又はリツキシマブ]
- 3) 1 剤以上の IST および [持続的な血液浄化又は免疫グロブリン療法]

のいずれかに分類されたものとした。上記に合致しないMGを非難治性とした。

ICD-10 診断コード [G20] を付したパーキンソン病患者を抽出し、MG と年齢/性別をマッチさせコントロールとした。

各群での入院回数、入院日数、救急外来受診回数等を検討した。

また、MG において、ステロイドの相対用量強度 (relative dose intensity/RDI) を計算した。RDI は、[起点から 1 年間の実際の投与積算量] を [起点直後の 1 日ステロイド量 × 365 日] で除したものとした。

PREDICT-MG では前向き多施設共同臨床研究として 50 症例程度を目標として現在患者のリクルート中である。観察期間は 26 週間とする。主要観察項目としては以下を測定する。

(1) 補体蛋白濃度 : C1q, CFI, Ba, CFH, C5a, C3, C4, sC5b-9, CH50

(2) MG 関連抗体 : AChR, AChR IgG subclass, AChR cluster, MIR, LRP4, Titin, Kv1.4

(3) 炎症マーカー : Adiponectin/Acrp30, APRIL, IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-6R alpha, IL-7, IL-10, IL-12/23 p40, IL-12 p70, IL-13, IL-17A, IL-17C, IL-17E/IL25, IL-19, IL-21, IL-33, Leptin, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, Resistin, TGF-alpha, TIMP-1, TNF-alpha

また、26 週での QMG, MG-ADL, Neuro fatigue 変化量を検索することで有効性を評価する。

なお、本研究はアレクシオン合同会社からの資金提供を受けて実施している。

(倫理面への配慮)

診療データベースを利用する研究では患者の個人情報扱うようなことはなかった。

PREDIC-MG では臨床研究法に準拠した特定臨床研究として認定臨床研究審査委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い、同意を得た。個人の情報は決して表に出ることがないように注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

C. 研究結果

診療データベースを利用する研究では 165 名の難治性 MG、3137 名の非難治性 MG が同定された。また対照としてパーキンソン病 3168 人が抽出された。平均年齢は、難治性 MG で 56.9 歳、非難治性 MG で 62.1 歳と難治性 MG は有意に若かった。

起点から 12 ヶ月間での入院回数/在院日数は、難治性 MG で 0.68 回/22.19 日、非難治性 MG で 0.09 回/2.81 日と難治性 MG で医療資源を利用している患者が有意に多かった。パーキンソン病との比較では、医療資源利用が難治性 MG では有意に多く、非難治性 MG でも多い傾向であった。

また、RDI > 1.1 (すなわちステロイド量が増加した) の割合は難治性 MG で 30.5%、非難治性 MG で 10.1% と難治性 MG で多かった。逆に、RDI < 0.8 (すなわちステロイド量が減少した) の割合は難治性 MG で 39.1%、非難治性 MG で 56.9% と非難治性 MG で多かった。

PREDICT-MG はまだ研究の遂行中であるため、結果を提示することはできない。現状としては、2020 年 3 月現在、11 人の患者のリクルートが完了したところである。

D. 考察

今回の研究により、診療データベースを用いて MG の臨床や医療資源の利用状況を検討することが可能であることが示された。これは治療におけるアンメットニーズの抽出や、新規治

療法の開発において重要であるとともに、医療経済的側面からの考察が可能である、という面からもきわめて大きな意義をもつものであると考えられる。本研究により、難治性 MG が医療資源を多く使用していることが明らかとなった。

PREDICT-MG の研究から難治性 MG における補体、抗体、炎症マーカーの関与、またエクリズマブ投与患者における治療反応性に影響する因子が明らかになることが期待される。

E. 結論

難治性 MG は、社会的にも活躍が期待できる年齢にも関わらず、多くの疾病負荷を抱えており、ステロイドの量も多いことが明らかとなった。また、診療データベースを用いた研究で診療の実態がよく描出されることも示された。

F. 研究発表

(1) 国内

| | |
|------------------|-----|
| 口頭発表 | 7 件 |
| 原著論文による発表 | 0 件 |
| それ以外(レビュー等)による発表 | 5 件 |

そのうち主なもの

発表論文

- (1) 村井弘之：重症筋無力症 . 臨床検査 62 : 747-752, 2018

学会発表

- (1) 村井弘之, 長谷部美紀, 村田達教, 槍沢公明. 診療データベースを用いた難治性の重症筋無力症における疾病負荷研究. 第 29 回日本神経免疫学会 2017. 10.6-7 札幌
- (2) Murai H, Hasebe M, Murata T, Utsugisawa K. Clinical burden of myasthenia gravis assessed from a

Japanese claims database-the 2nd report. 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.5.23-26 札幌

(2) 海外発表

| | |
|------------------|-----|
| 口頭発表 | 3 件 |
| 原著論文による発表 | 2 件 |
| それ以外(レビュー等)による発表 | 1 件 |

そのうち主なもの

発表論文

- (1) Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Imai T, Motomura M: Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. Ann NY Acad Sci 1413: 35-40, 2018
- (2) Murai H, Nagane Y, Suzuki S, Imai T, Motomura M, Utsugisawa K: Significance of follow-up thoracic imaging in myasthenia gravis. Clin Exp Neuroimmunol 9: 246-250, 2018
- (3) Murai H, Hasebe M, Murata A, Utsugisawa K: Clinical burden and healthcare resource utilization associated with myasthenia gravis: assessments from a Japanese claims database. Clin Exp Neuroimmunol 10: 61-68, 2019

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし