

エクリズマブ投与全身型重症筋無力症の病態生理特性に関する研究

研究分担者 村井 弘之 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学主任教授

研究要旨

難治性重症筋無力症 (MG) に対してエクリズマブが使用されるようになってから3年以上が経過する。難治性MGの病態解明のため、エクリズマブを投与されたMGを前向きに登録する多施設共同臨床研究 (PREDICT-MG) を立ち上げた。本研究は、網羅的に補体蛋白、MG関連抗体、炎症マーカーを探索する研究である。本研究により難治性MGの病勢、治療効果、病態、バイオマーカー、さらにはエクリズマブのresponderとnon-responderを決める要因などが明らかになることが期待されている。現在、予定50例のところ24例の登録である。うち20例で抗横紋筋抗体を測定したところ、10例 (50%) で抗Kv1.4抗体が陽性であり、そのうちの7例で抗Titin抗体も陽性であることが明らかとなった。エクリズマブを投与するような難治性MGでは抗横紋筋抗体が高率に陽性となることが示唆された。

A. 研究目的

補体 C5 阻害薬であるエクリズマブが認可され、難治性の重症筋無力症 (MG) に対する新たな治療選択肢が加わってから3年以上が経過した。MGでは複数の病原性自己抗体や修飾抗体の関与が報告されているが、病勢や治療効果を検討したエビデンスは限られている。また、MGでは補体の関与が報告されているものの、補体蛋白を網羅的に探索した研究は少ない。エクリズマブが有効であることはREGAIN研究で明らかにされているが、responderとnon-responderがあることも明らかとなっている。何がその反応性を決めるかということとは不明である。難治性MGのバイオマーカーの探索も不十分である。本研究により難治性MGの病勢、治療効果、病態、バイオマーカーなどを明らかにする。

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)

本研究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。

B. 研究方法

本研究はPREDICT-MGと銘打ち、前向き多施設共同臨床研究として50人程度を目標として現在患者のリクルートを継続中である。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,

C. 研究結果

全体で50人を予定しているなか、2021年3月現在、24人の患者のリクルートが完了したところである。

登録が完了した24人のうち20人で抗横紋筋抗体 (抗Kv1.4抗体、抗Titin抗体) を測定したところ、10人 (50%) で抗Kv1.4抗体が陽性であり、そのうちの7人で抗Titin抗体も陽性であることが明らかとなった。

他の抗体や補体、各種炎症マーカーなどについても順次測定予定である。

D. 考察

今回の結果で、エクリズマブを投与するような難治性MGでは抗横紋筋抗体が高率に陽性となることが示唆された。

抗横紋筋抗体の測定だけでもこのように興味深い結果が出ている。本研究が順調に遂行されることにより、MGにおける補体、抗体、炎症マーカーの関与、難治性にいたるバイオマーカー、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では抗横紋筋抗体が高率に陽性となる。本研究は難治性MGの病態解明に役立つと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Murai H, Suzuki S, Hasebe M, Fukamizu Y, Rodrigues E, Utsugisawa K.
Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: Interim analysis of post-marketing surveillance.
Ther Adv Neurol Disord 2021 Mar 16;
14:17562864211001995.
doi: 10.1177/17562864211001995.

2. 学会発表

村井弘之, 鈴木重明, 長谷部美紀, 深水裕二, ロドリゲスエマ, 槍澤公明.
日本におけるエクリズマブの全身型重症筋無力症に関する製造販売後調査の中間解析.
第61回日本神経学会学術大会. 2020.5.20-23. 岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし