

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

班 員 ○村井弘之¹⁾

共同研究者 本村政勝²⁾、赤石哲也³⁾、吉村俊祐⁴⁾

研究要旨

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）の予備的な結果を報告する。治療反応性を示す QMG 変化量と関連すると考えられる指標として AChR 結合抗体、AChR-MIR 抗体、Kv1.4 抗体などが候補になる可能性がある本研究は、網羅的に補体蛋白、MG 関連抗体、炎症マーカーを探索するこれまでに前例のない研究である。これにより難治性 MG の病勢、治療効果、病態、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る。

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 2 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はいるものの、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は不明である。本研究では、エクリズマブ投与患者における血中パラメータを検討し、反応性に影響する因子を探索することを目的とした。

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エクリズマブを投与された難治性 MG41 症例が集積した。観察期間は 26 週間である。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)

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。

研究結果

41 例のうち解析可能な 18 症例について暫定的な解析結果をまとめた。

18 例は全例 AChR 抗体陽性で、10 例 (55.6%) は胸腺腫関連 MG であった。MG-ADL スコアの平均は 8.5、QMG スコアの平均は 16.5 と重症度の高い症例が登録されていた。

治療開始後 12 週で MG-ADL スコアは平均 3.8 へ、QMG スコアは平均 9.5 へ減少した。胸腺腫の有無によるエクリズマブの効果に差はなかった。

QMG スコアが 5 点以上改善した群 (好反応群) と 5 点未満だった群 (反応群) を比較してみると、AChR 抗体価は好反応群で 61.4 nmol/L、反応群で 18.6 nmol/L と好反応群で高かった。また、Kv1.4 抗体の陽性率は好反応群で 75.0%、反応群で 16.7% と好反応群で高頻度であった。

AChR 結合抗体と QMG の変化量は正

の相関を示した。また、AChR-MIR 抗体も QMG 変化量と正の相関を示した。

まだ予備的なデータ解析であり、補体系の測定はまだ完了していない。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、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。

結 論

前向き多施設共同臨床研究であるところの PREDICT-MG 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これまでに前例のない研究である。MG の新たな病態解明の一助となると考えられる。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし