

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体抗体価減少率と予後の関係

研究分担者 鶴沢顕之

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 助教

共同研究者 小島雄太、小澤由希子、安田真人、大西庸介、赤嶺博行、桑原聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

重症筋無力症の治療後の早期に抗アセチルコリン受容体抗体価の減少率を調べることによって、治療後の予後を予測できることを明らかにした。臨床現場で重症筋無力症の予後や治療反応性の予測が可能になれば、病初期から患者さんに適した免疫治療を選択できるようになり、このような治療法の最適化により重症筋無力症の治療による副作用の軽減や生活の質の改善が期待できる可能性がある。

A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）は神経筋接合部のタンパクに対する自己抗体が産生されることにより神経筋伝導障害が生じ、易疲労性・筋力低下が生じる。抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体がMG病態の中心であり、臨床的に診断、病勢評価のマーカーとして用いられているが、予後との関連は十分に検討されていない。そこで本研究では、免疫治療開始前後の抗AChR抗体価の減少率と免疫治療開始1年後の予後との関連を検討した。

B. 研究方法

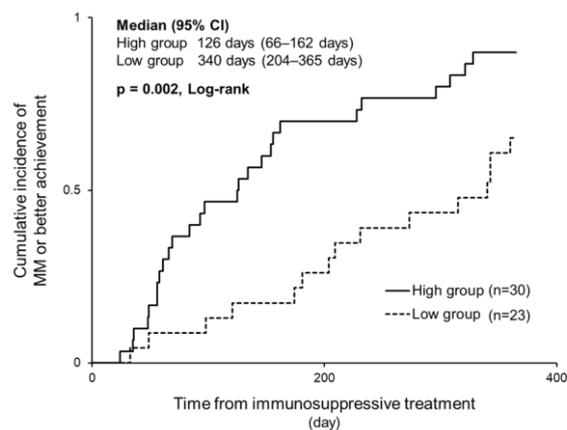
抗AChR抗体陽性MGで治療前と治療開始後100日以内に抗AChR抗体価を測定した連続53症例（中央年齢60歳；男性22例；全身型42例；治療前MG-ADL scale中央値8）を対象とした。治療後日数で補正した抗体価の減少率を以下の式で求めた：（治療前抗体価 - 治療後抗体価）/ 治療前抗体価 / 免疫治療開始から治療後抗体測定までの日数 × 100。治療後の抗AChR抗体の測定は免疫治療開始から中央値で71日後（範囲：14-100日）であった。治療開始1年後のMinimal Manifestation (MM) or better達成をアウトカム、抗AChR抗体減少率を高値群、低値群に分類した。両群における免疫治療開始1年後のMM or better達成率、MG-ADL scale、ステロイド内服量を比較し、免疫治療開始1年以内のMM達成率をKaplan-Meier法で解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て、患者からインフォームド・コンセントを取得して実施された。

C. 研究結果

ROC曲線のAUCは0.7、抗AChR抗体減少率のカットオフ値は0.64% / dayであった。抗AChR抗体減少率高値群は低値群と比較して1年後のMM or better達成率が有意に高く（90% vs 65%, $p = 0.03$ ）、MG-ADL scaleが有意に低く（中央値, 1 vs 2, $p = 0.04$ ）、ステロイド内服量も有意に低かった（中央値, 8 vs 13mg/日, $p = 0.03$ ）。さらに1年以内のMM達成率は抗AChR抗体減少率高値群で高く（ $p = 0.002$ ）、MM達成までの期間の中央値も高値群で短かった（126日 vs 340日）。



D. 考察

血清AChR抗体価の絶対値はMGの重症度と必ずしも相関しないと言われており、その理由としてAChR抗体の抗原への親和性が症例毎に異なっている点や、MGの病変部位が神経筋接合部という微細な構造であることが想定されている。一方で、臨床では重症度とAChR抗体価が連動して動く症例の存在をしばしば経験するが、個人内での抗体価推移と重症度・予後との相関に関する報告は乏しかった。本研究では、AChR抗体価減少率(RR-AChRab)が、1年後の重症度(予後)・PSL内服量と相関することが明らかになった。つまり、AChR抗体価減少率が、ステロイド反応性を反映している可能性があり、MGの予後予測のバイオマーカーとなりうる可能性が示された。AChR抗体価減少率は、治療開始早期に臨床現場でも容易に測定・判断可能で、病初期の治療選択に役に立つ可能性が示された。

E. 結論

抗AChR抗体減少率は治療開始1年後の良好な予後と関連していた。抗AChR抗体陽性MGでは免疫治療開始後100日以内の抗体価測定により、1年後の予後やステロイド反応性が予測でき、発症早期の予後予測マーカーとして有用な可能性があることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto YI, Mizuno T, Kuwabara S. Rate of change in acetylcholine receptor antibody levels predicts myasthenia gravis outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Sep;92(9):963-968.
- 2) Uzawa A, Akamine H, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Sawai S, Kawasaki K, Asano H, Ohyama S, Matsushita K, Mori M, Kuwabara S. High levels of serum interleukin-6 are associated with disease activity in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2021 Sep 15;358:577634.
- 3) Asseyer S, Masuda H, Mori M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Cooper G, Chien C, Duchow A, Schließleit J, Liu J, Sugimoto K, Uzawa A, Ohtani R, Paul F, Brandt AU, Kuwabara S, Zimmermann HG. AQP4-IgG autoimmunity in Japan and

Germany: Differences in clinical profiles and prognosis in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021 May 4;7(2):20552173211006862.

- 4) Ozawa Y, Uzawa A, Yasuda M, Kojima Y, Onishi Y, Oda F, Kanai T, Himuro K, Kawaguchi N, Kuwabara S. Long-term outcomes and prognostic factors in generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2021 Oct;268(10):3781-3788.
- 5) Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki YI, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto YI, Mizuno T, Kuwabara S. Dispersion of mean consecutive differences in single-fiber electromyography increases diagnostic sensitivity for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2021 Jun;63(6):885-889.
- 6) Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Different patterns of brainstem and cerebellar MRI abnormalities in demyelinating disorders with MOG and aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb 8;jnnp-2020-325503.
- 7) Liu J, Mori M, Zimmermann H, Brandt A, Havla J, Tanaka S, Sugimoto K, Oji S, Uzawa A, Asseyer S, Cooper G, Jarius S, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Masuda H, Uchida T, Ohtani R, Nomura K, Meinel E, Kuempfel T, Paul F, Kuwabara S. Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov 20;jnnp-2020-324422.

2. 学会発表

- 1) 鶴沢 顕之, 血清可溶性ウロキナーゼ受容体濃度は重症筋無力症の重症度スケールと相関する, 第62回日本神経学会学術大会, 2021年5月19-22日, 京都
- 2) 鶴沢 顕之, 重症筋無力症におけるアフェレシス療法, 第42回日本アフェレシス学会学術大会, 2021.10.16, 東京
- 3) 鶴沢 顕之, MGにおける分子標的薬の使い方, 第33回日本神経免疫学会学術大会, 2021.10.21, 福岡
- 4) 鶴沢 顕之, 重症筋無力症に対する分子標的薬治療, 第39回日本神経治療学会学術大会, 2021.10.30, 三重

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし