

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）の結果を報告する。エクリズマブを投与した難治性 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した。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 結合抗体価、Kv1.4 抗体などが候補にあがった。さらに解析をすすめることにより難治性 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さまざまな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した。

(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した。

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38症例について暫定的な解析結果をまとめた。

38例の平均年齢は 53.7 ± 12.8 歳、女性比率は 68.4%、罹病期間は 8.8 ± 10.7 年、全例 AChR 抗体陽性、胸腺腫関連 MG の割合は 47.4%、MG-ADL スコアは 8.1 ± 4.2 点、QMG スコアは 14.9 ± 5.2 点、Neuro-QOL fatigue は 51.2 ± 21.8 点

であった。

治療開始後 12 週、26 週で MG-ADL スコアの平均は $8.1 \rightarrow 4.8 \rightarrow 4.5$ へ、QMG スコアの平均は $14.9 \rightarrow 10.3 \rightarrow 9.7$ へ減少した。

QMG スコアが 4 点以上改善した群 (高反応群) と 4 点未満だった群 (低反応群) を比較してみると、AChR 結合抗体価は高反応群で 50.0 nmol/L、反応群で 27.6 nmol/L と高反応群で高い傾向があった ($p = 0.172$)。また、Kv1.4 抗体の陽性率は高反応群で 31.6%、低反応群で 10.5% と高反応群で有意に高頻度であった ($p = 0.032$) (表 1)。

AChR-MIR 抗体と QMG 変化量とは $n=18$ の段階では正の相関がみられていたが、今回相関はみられなかった (図 1)。

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

表 1

	高反応群 (QMG低下 \geq 4) N=17	低反応群 (QMG低下 $<$ 4) N=15	検定
Titin抗体 陽性率	21.1%	10.5%	P=0.291
Kv1.4抗体 陽性率	31.6%	10.5%	P=0.032
LRP4抗体 陽性率	2.6%	2.6%	P=1.000
AChR結合抗体価 (nmol/L)	50.0	27.6	P=0.172
AChR-MIR抗体 (%)	39.5	37.0	P=0.803

図 1

