

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多施設共同臨床研究 ーバイオマーカー探索の試みー

研究分担者	村井弘之	国際医療福祉大学脳神経内科学
共同研究者	鈴木重明	慶応大学神経内科
	本村政勝	長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース
	赤石哲也	東北大学総合診療科
	吉村俊祐	長崎大学病院脳神経内科

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された難治性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。治療反応性を示すバイオマーカーとしてKv1.4抗体が有用であることが明らかとなった。さらに詳細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。

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。

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。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

(4) 臨床評価：

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。

高反応群はMG-ADLが3点以上改善、またはQMGが5点以上改善したものとした。低反応群は上記を満たさなかったものとした。

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た。

(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。

C. 研究結果

50例の集積を目標としていたが、最終的には41症例が集まった。このうち26週までのデータがそろっている37例を解析した。

38例の平均年齢は53.0 $\pm$ 12.5歳、女性比率は68%、罹病期間は8.8 $\pm$ 10.9年、全例AChR抗体陽

性、胸腺腫関連MGの割合は49%、MG-ADLスコアは 7.8 ± 3.9 点、QMGスコアは 14.3 ± 5.3 点、Neuro-QOL fatigueは 49.9 ± 21.2 点であった。

このうち、高反応群は23例（62%）、低反応群は14例（38%）であった。両群で背景情報に差はなかったが、唯一、MG-ADLスコアについては高反応群で 9.3 ± 3.6 点、低反応群で 5.3 ± 3.0 点と有意に違いがあった（ $p = 0.002$ ）。

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。

MG関連自己抗体の検証では、AChR抗体、IgGクラス、MIR、Titinには両群に差はなかった。しかし、Kv1.4抗体については高反応群では15/23例（65%）が陽性だったのに対し、低反応群では3/21例（21%）にとどまった（ $p=0.017$, OR=6.875, 95%CI: 1.476—32.01）。

補体蛋白、炎症マーカーのうち高反応群と低反応群で有意な差がみられたものはなかった。

D. 考察

本研究では50例をリクルートすることを目標にしていたが、最終的に26週までの欠損値がない症例は37例にとどまった。

エクリズマブ投与により治療効果が得られる群（高反応群）は62%であり、実臨床の印象と大きくかわらない。ただ、本研究では高反応群をMG-ADLが3点以上改善、またはQMGが5点以上改善したものと定義した点には注意が必要である。これはエクリズマブの有効性・安全性を検証したREGAIN試験を踏襲したものであるが、REGAIN試験に続く幾多の臨床試験におけるレスポンスの定義はMG-ADLで2点、QMGで3点するものが多い。その意味で本研究はきびしめの定義を採択したことを認識する必要がある。

今回の研究により、エクリズマブ投与の際、有効性のバイオマーカーとしてKv1.4抗体が有用であることが示された。Kv1.4抗体は胸腺腫関連MGや後期発症MGにみられることが多く、しばしば心筋障害を呈し重症化する。近年増加している免疫チェックポイント阻害薬によるMG/筋炎でも本抗体が陽性となることが多い。エクリズマブはそのような病態にも有効である可能性がある。

E. 結論

- ・難治性 MG37 例で解析をおこなった
- ・エクリズマブの高反応群は 62%であった
- ・高反応群は MG-ADL が有意に高かった
- ・エクリズマブの有効性を示唆するバイオマーカーとして Kv1.4 抗体が有用である

F. 研究発表

論文発表

1) Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. Clin Exp Neuroimmunol 2023 Jan 9; 14: 19-27.

2) Narita T, Nakane S, Nagaishi A, Minami N, Niino M, Kawaguchi N, Murai H, Kira J, Shimizu J, Iwasa K, Yoshikawa H, Hatanaka Y, Sonoo M, Shimizu Y, Matsuo H: Immunotherapy for ocular myasthenia gravis: an observational study in Japan. Ther Adv Neurol Disord 2023 Apr 4; 16: 17562864231163819

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし