

<シンポジウム 04—4>神経内科領域における前方向的コホート研究から見えてきたもの

MSA に対する disease-modifying therapy 実現のための 臨床治験デザイン

市川弥生子 後藤 順 中原 康雄 三井 純 辻 省次

(臨床神経 2011;51:910-913)

Key words : 多系統萎縮症, 自然史前向き研究, JAMSAC, 臨床治験, 必要症例数

はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) は、オリブ・橋・小脳系, 黒質一線条体系, 自律神経系という多系統の障害が進行していく神経変性疾患である。

MSA の発症機序は不明で, 従来 MSA は孤発性疾患と位置付けられているが, 本邦およびドイツから MSA の同胞発症例, 親子発症例が報告された^{1)~3)}. 家族性多系統萎縮症の存在が明らかとなり, MSA の発症要因として遺伝要因もあることが示唆された. 分子遺伝学的な解析から, 発症機序が明らかとなり, 治療法の開発に結びつく可能性がある。

将来的な治験も視野にいれ, 欧米, 本邦において多施設共同体制による自然史研究がスタートした⁴⁾⁵⁾. 本邦においては, 日本人における MSA の自然史を明らかにすること, 病態にかかわる遺伝因子を解明することを目的に「厚生労働省・難治性疾患研究事業・運動失調症の病態および治療に関する研究班」の活動として JAMSAC (Japan Multiple System Atrophy research Consortium) が設立された (<http://jamsac.min.ne.jp/>). 多施設共同体制のもと 2005 年から MSA 検体の収集および臨床情報の収集がおこなわれている. 本稿では, 神経変性疾患の将来的な治験にむけて検討すべき点について考察する。

神経変性疾患に対する治験

神経変性疾患に対する治療は, 従来は対症療法にとどまっていたが, 病態機序の解明により, 病状の進行をおさえる治療が可能となる時代が近づいていると思われる. 神経変性疾患の臨床治験において, このような disease modifying therapy に対するパラダイムシフト, 病態を反映するような治験デザインについて現時点から検討しておく必要がある. MSA に関して, JAMSAC では①孤発性 MSA を対象にした大規模ゲノム解析, ②家族性 MSA を対象にした連鎖解析, 全ゲノム解析を行い, MSA の原因遺伝子/疾患感受性遺伝子の同定, 病

態機序に基づく治療法の開発にむけて研究を進めている. 一方, 国内 17 施設の協力を得て, 臨床情報を収集し自然史の解析をおこなっている。

神経変性疾患は, 緩徐進行性の疾患で, 罹病期間が長いことが多い. その特性も考慮に入れた上で治験デザインを考えていく必要がある. 2006 年~2008 年, 本邦において球脊髄性筋萎縮症の治験 JASMITT がおこなわれた⁶⁾. 199 名 (leuprorelin 投与群 100 名, プラシボ群 99 名) を対象に, 嚥下機能 (バリウムの残渣) を primary end point とし, 48 週の期間で臨床治験がおこなわれた. 第 48 週における嚥下時のバリウム残渣は初期値にくらべて有意な改善はみられなかった ($p=0.063$). しかし, 罹病期間が 10 年未満の症例に限ると統計学的有意差がみられた ($p=0.049$). また, second end point である血清 CK 値では対象症例を限らなくても有意差がみられた. 治験対象や end point の設定が治験には重要であることが示唆された. 神経変性疾患の治験デザインにおいて考慮すべき点として以下の点が挙げられる。

1. End point : 治療効果を反映する end point の設定
2. 対象 : 治療の反応性が期待できる患者群
3. 症例数 : 治療効果の有意差を検出できる人数
4. 観察期間 : 治療効果を検出できる観察期間

End point については, sensitivity の高い指標を設定する必要がある. MSA では臨床機能評価スケールとして, 通常 UMSARS (Unified multiple system atrophy rating scale) がもちいられているが⁷⁾, これが臨床治験の指標となりうるか検討する必要がある. これまで JAMSAC でおこなってきた自然史の横断的解析では, 罹病期間が長い症例ほど, UMSARS のスコアが増加 (増悪) していることは示されている. 今後は自然史の縦断的解析をおこない, 評価項目, 治療効果を検出できる対象人数, 観察期間について検討する必要がある. また, 神経変性疾患における治験の対象症例としては, JASMITT の結果からも示唆されるように治療効果を反映しやすい罹病期間が短い早期症例を対象にすることが望まれる。

Table 1 欧米の前向きコホート研究との比較.

Consortium	type of study	Subjects				Rating scales
		cases	MSA-P/MSA-C	Diagnostic criteria	Disease duration (years)	
EMSA SG (2006)	prospective, longitudinal	50	29/21	probable (84%) possible (16%)	5.3±3.5	UMSARS, HY scale, SE AD SS3
NAMSA SG (2007)	prospective, longitudinal	67*	40/9	probable (100%)	4.6±3.3	UMSARS, SF-6
JAMSAC	prospective, cross-sectional	225*	62/159	probable (64%) possible (29%) MRI (7%)	4.2±2.7	UMSARS, Barthel index

EMSA SG : European multiple system atrophy study group, NAMSA SG : North American multiple system atrophy study group, JAMSAC : Japan multiple system atrophy research consortium. * : NAMSA および JAMSAC では, MSA-P と MSA-C の他に, MSA-P と MSA-C の分類が困難な MSA-mixed の症例がそれぞれ 18 名, 4 名ふくまれる.

Table 2 北米の自然史縦断的解析における UMSARS-ME スコアの変化から推定される治療改善度と必要症例数. May らの文献⁵⁾から必要症例数を推定.

初期値 Mean (SD)	1 年後 Mean (SD)	Absolute change	相関係数 (ρ)	治療前後の 測定値の差 (δ)	治療による 改善度 (%)	Power	
						90% β = 0.9	80% β = 0.8
24.0 (7.0)	28.5 (7.2)	4.5	0.74	0.225	5%	9726	7264
				0.45	10%	2432	1816
				0.90	20%	609	455
				1.13	25%	390	291
				1.49	33%	224	167
				2.25	50%	98	73

登録基準と必要症例数

MSA の臨床診断には, 通常 Gilman らの診断基準がもちいられる. JAMSAC の自然史研究では Gilman らの first consensus statement による possible MSA, probable MSA を登録基準としているが⁸⁾, 早期症例をとりこむために独自に MRI 所見に基づく補助基準を設けた. Gilman らの first consensus statement では 1 つの主要徴候の criterion に, 別の徴候からの feature の所見が 2 つ揃って, possible MSA と診断される. MRI 補助基準では 1 つの criterion に feature 所見は 1 つでも MSA に特徴的な MRI 画像所見 (橋の十字サイン, 被殻の信号異常) を認めた場合には, JAMSAC への登録は可能とした. 早期症例を積極的にとりこんだ結果, JAMSAC の前向き研究対象者の内訳は probable MSA 64%, possible MSA 29%, MRI 基準による登録患者 7% であった. 登録時点での罹病期間は平均 4.2±2.7 年で欧米のコンソーシアムにおける前向き研究にくらべて, 短い傾向にあった (Table 1). MRI 基準で登録された患者 16 名は 2 名が転医にて, その後の経過が不明であるが, 残り 14 名のうち 13 名は 2010 年末の時点で possible MSA 以上に進行していた. MRI 補助基準は早期症例をとりこむ基準として有用な可能性が示唆される.

必要症例数についての検討

必要症例数を検討するためには, 治療効果を検出する解析方法を検討することが重要である. Frison らは 2 群の治療効果の平均値の差を検定する方法として, ①治療後の測定値を単純比較, ②治療後とベースラインとの測定値の差を解析, ③ベースラインの個々の患者の測定値を共変数とし, 患者間の測定値の変動を分析にふくめた共分散分析 (Analysis of covariance : ANCOVA) における必要症例数を検討し, ①<②≤③の順に検出力は大きい (必要症例数は少なくなる) ことを示した⁹⁾. そして, ANCOVA をもちいた必要症例数設計の計算式を提示した. 北米の North American MSA study group (NAMSA SG) の May らは, MSA に関して, 自然史の縦断的解析結果から, Frison らの ANCOVA による必要症例数設計の式に基づき, 治療前と 1 年後で 1 回ずつ, 2 ポイントで評価した場合における, 将来的な治験にむけての必要症例数を検討している⁵⁾. NAMSA では, 登録者を probable MSA と限っているため, 登録時までの罹病期間は 4.6±3.3 年と JAMSAC の 4.2±1.7 年にくらべて長い傾向にあった. NAMSA の縦断的解析結果に基づく必要症例数は Table 2 のようになり, NAMSA のケースでは 1 年間の治験期間で UMSARS の運動機能スコアが 20% 減少する改善効果を検

出するには90%powerでは609名の、10%の改善効果を検出するには2,432名の症例を募ることが必要となる。MSAで600人の治験患者を集めることは難しく、治験における評価項目として、UMSARSなどの臨床評価スケール以外にも感度の高い評価項目を検討していく必要がある。

ま と め

神経変性疾患の治験デザインでは、治療の反応性がみられる患者対象の設定、end pointの設定が重要であると考えられる。そして縦断的解析に基づき、必要症例数の検討、感度の高い評価項目をみいだす必要がある。登録基準としてMRI補助基準は早期MSA患者の登録に有用と思われる。

今後、早期患者を的確に診断できる登録基準、評価項目を整えた上で、JAMSACでも自然史の縦断的研究をおこない、臨床治験デザインの基盤となるデータを構築していく必要があると考えている。

文 献

- 1) Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, et al. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:545-551.
- 2) Soma H, Yabe I, Takei A, et al. Heredity in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2006;240:107-110.
- 3) Wullner U, Schmitt I, Kammal M, et al. Definite multiple system atrophy in a German family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:449-450.
- 4) Geser F, Wenning GK, Seppi K, et al. Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Mov Disord* 2006;21:179-186.
- 5) May S, Gilman S, Sowell BB, et al. Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:2371-2377.
- 6) Katsuno M, Banno H, Suzuki K, et al. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 9:875-884.
- 7) Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004;19:1391-1402.
- 8) Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98.
- 9) Frison L, Pocock SJ. Repeated measures in clinical trials: analysis using mean summary statistics and its implications for design. *Stat Med* 1992;11:1685-1704.

Abstract**Therapeutic trial design issues for future disease-modifying therapy of multiple system atrophy**

Yaeko Ichikawa, M.D., Ph.D., Jun Goto, M.D., Ph.D., Yasuo Nakahara, M.D., Ph.D.,

Jun Mitsui, M.D., Ph.D. and Shoji Tsuji, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Japan MSA research consortium (JAMSAC)

Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset, progressive neurodegenerative disorder which is clinically characterized by various combinations of cerebellar ataxia, Parkinsonism, autonomic dysfunction and pyramidal signs. MSA is known as a sporadic disease, however, multiplex families with MSA suggest a genetic predisposition to MSA. The advanced genome research will clarify the pathogenetic mechanisms of MSA, and the disease-modifying therapy of MSA may be available in the future.

To clarify the natural history of MSA for the future therapeutic trials, and to elucidate the molecular pathogenetic mechanisms of MSA, JAMSAC (Japan MSA research consortium), a nationwide consortium, was established in 2003. In the view of the future therapeutic trial for MSA, it is essential to design appropriate end point, sample size, duration of the trial. And inclusion criteria are also important for effective therapeutic trial. We conducted a cross-sectional study on 225 MSA patients using unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS). As inclusion criteria, we employed additional criteria based on specific MRI findings to recruit earlier stage patients. Sample size estimation from the longitudinal study suggested we need sensitive outcome measures beside UMSARS.

JAMSAC is planning to a longitudinal study for natural history of MSA in Japan.

(Clin Neurol 2011;51:910-913)

Key words: Multiple system atrophy (MSA), JAMSAC (Japan multiple system atrophy research consortium), therapeutic trial design, sample size estimation, Unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS)
