

多系統萎縮症の標準的治療と新規治療*

松島 理明**

佐々木秀直**

Key Words : multiple system atrophy, symptomatic treatment, disease modifying therapy, clinical trial, biomarker

(神経治療 36 : 354-358, 2019)

はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) は難治性神経変性疾患であり、小脳性運動失調症状、Parkinson 症状、自律神経障害を主症状として、発症から数年のうちに歩行困難になるほか、声帯開大不全などにより突然死をきたすなど予後は不良である¹⁻³⁾。現時点では根本的治療法は見出されていないが、近年の研究の進捗により、新たな治療法開発が将来的に期待されている。本稿では、現在実施可能な標準的治療方法を記載し、これまでに行われてきた治験を踏まえて MSA の新たな治療方法についての情報を整理する。

I. 現在の標準的 MSA 治療

2018 年現在の日本において選択可能な治療方法は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログである taltirelin と protirelin、レボドパ製剤等の Parkinson 病治療薬、低血圧に対する昇圧剤、排尿障害治療薬などの薬剤による対症療法となる。また非薬物療法としては、種々のリハビリテーション、非侵襲的換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV)、気管切開、人工呼吸管理、胃瘻などの処置が実施される。2018 年に発刊された「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」⁴⁾の中から、MSA の治療に関わる部分に着目すると、MSA に特化した記載でない項目もあるが、運動失調症状や痙縮、Parkinson 症状、起立性低血圧、食事性低血圧、直腸障害、神経因性膀胱、性的機能障害、発汗障害、嚥下障害、呼吸機能障害、といった点でそれぞれ記載がある。

1. 運動失調症状

根本的治療は困難であるが、保険適応の薬剤として

taltirelin および protirelin があり、自験コホート調査では MSA の 60% 程度で用いられている⁵⁾。

2. Parkinson 症状

日本では運動失調症状優位の MSA-C が多いものの、経過とともに Parkinson 症状優位の MSA-P の割合が増えることが示唆されており⁵⁾、Parkinson 症状に対する治療は重要である。診断基準上はレボドパ製剤の効果は乏しいとされている²⁾が、30-70% には一時的には効果はあるといわれている¹⁾。Parkinson 症状に対してはまずはレボドパ製剤を使ってみて、効果がないあるいは副作用が目立つようなら減量中止するという方法が勧められる (グレード 2B)。なお、MSA に対するドパミン受容体作動薬の明確な有効性を示す報告はない。

3. 自律神経障害

起立性低血圧には、midodrine、droxidopa といった昇圧剤が比較的高いエビデンスで勧められる (グレード 1B)。またガイドラインには記載はないが、自験コホート調査からは amezinium もよく用いられている。

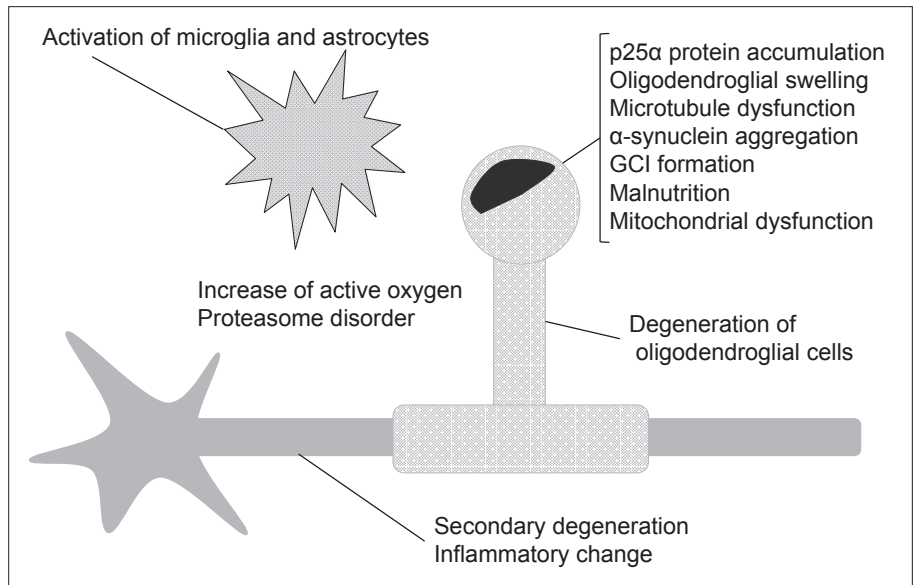
直腸・排便障害には、まず食物繊維と水分摂取が推奨される (グレード 1C)、次にモサプリドクエン酸塩、大建中湯、polycarbophil calcium など各種の緩下剤等が勧められている (グレード 1B)。緩下剤の中で酸化マグネシウムでは、高マグネシウム血症から起立性低血圧をきたすことがあり、留意する必要がある。

排尿障害は蓄尿障害と排出障害のいずれに当てはまるかを確認した上で、蓄尿障害には抗コリン薬や β_3 作動薬、排出障害にはコリンエステラーゼ阻害薬や α_1 ブロッカーといった薬剤の選択になる (グレード 1C)。ただし、抗コリン薬は尿閉

* Standard treatment and novel treatment for multiple system atrophy.

** 北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室 Masaaki MATSUSHIMA, Hidenao SASAKI : Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University
http://doi.org/10.15082/jsnt.36.4_354

Fig. 1 Possible pathological mechanism of multiple system atrophy
 Glial cytoplasmic inclusion ; GCI
 *modified from reference⁶⁾



を起こしうることに注意を要する。

4. 呼吸機能障害

睡眠時無呼吸に対してNPPVはよく用いられる（グレード1C）が、喉頭蓋軟化症を合併している場合には逆効果となるため、事前に耳鼻科等で確認をしておく必要がある。また、MSAにおいては声帯開大不全の悪化が致死的となりうるため、声帯運動の評価も行い、注意しなくてはならない。気管切開（グレード2C）は突然死を完全には予防できるものではないが、緊急の声帯開大不全がある状態なら有用な手法である。嚥下機能がある程度保たれている場合には、喉頭気管分離術（グレード2D）という選択肢も有用といえる。

5. リハビリテーション

MSAに対するリハビリの効果は正確に検討されてこなかったが、バランス訓練等で転倒の予防を図ることが重要といわれる（グレード1B）。

II. MSAの治療ターゲット

MSAの病態機序については、Fig. 1に示すように、微小管の障害から α シヌクレインの凝集、ミトコンドリア障害、活性酸素増加、神経変性、炎症性変化、といった説が想定されている⁶⁾。

しかしながら、それぞれの機序に応じた治療を行うことを考えた時、これまでのところMSAの疾患特異的バイオマーカーは確立していない。MRIなどの画像検査、 α シヌクレインやニューロフィラメントライトチェーンといった生化学的な指標、Unified MSA Rating Scale (UMSARS)などの症状評価スケールといったものはあるが、いまだにその正確な自然歴、変化の程度は不明確なところがある。そのため、何らかの治療を行ってもその効果の判定は不正確となる可能性があり、このような点が治験を行う際の障壁といえる。

III. これまでのMSA治験

主だった臨床試験に関しては、Clinicaltrial.gov⁷⁾ から検索することができる。これまでにMSAを対象に行われた治験としては、成長ホルモン、riluzole、rifampicin、minocycline、fluoxetine、rasagiline等がある。これらについては、非臨床試験では効果が示唆されたものの、ヒトを対象とした臨床試験では進行抑制効果を実証できなかった。

成長ホルモンは、神経細胞のSurvival factorとしての役割を期待されて用いられた⁸⁾。43例に対し成長ホルモンを12ヶ月投与する試験で、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)やUMSARSなどを評価したが、スコアの悪化の程度は軽減したものの有意差はなかった。3分の1以上が脱落したことが影響したといえる。

Riluzoleは抗酸化作用が効果的と考えられた。これは計404例という比較的多数例を36ヶ月追跡した試験だが、「生存」という指標で評価したところでは、riluzole群とプラセボ群で有意差はつかなかった⁹⁾。

Rifampicinは α シヌクレイン凝集抑制の機序が想定されており、モデル動物では有効であった。この試験では実薬・プラセボ群それぞれ50例ずつで、rifampicinを12ヶ月投与したが、UMSARSの評価では有意差がなかった¹⁰⁾。

Minocyclineはミクログリアを抑制し、神経保護作用を期待した薬剤であり、合計63例に48週間投与しUMSARSのほか、MRIやPETでも評価したが、ミクログリア活性の低下は認められたものの、評価スケールの有意差はつかなかった¹¹⁾。

Rasagilineを用いた試験は、合計174例のMSA-Pに48週間投与したが、UMSARSなどの指標では有意差はなかった¹²⁾。

抗炎症作用を期待して免疫グロブリン大量静注療法も用い

られている。オープンラベルの少数例での試験で、6ヶ月間の投与ではスコアの改善を認めた¹³⁾。

Fluoxetineは α シヌクレイン凝集抑制が期待されており¹⁴⁾、合計88例に6ヶ月間投与した結果はまだ論文化されていない。ただ、選択的セロトニン再取り込み阻害薬投与によって声帯開大不全が改善したという報告もあり、効果が期待できる点もあると考えられる¹⁵⁾。

IV. MSAの新規治療

将来的な治療法開発に向けて、コエンザイム Q10 (COQ10) 治療第II相試験が東京大学を中心に2018年から開始されている。また、その正確な治療機序は不明ではあるが、間葉系幹細胞移植の臨床試験が現在進行中である。その他、 α シヌクレインをターゲットにした治療が複数検討され、AFFITOPE ワクチン療法のほか、Anle138やVX-765などの薬剤がそれに該当する。また、抗炎症作用やその他による病態修飾を想定し、AZD3241, Exendin-4, NaPB, Benztropineなどの薬剤を対象とした研究も進捗中である。しかしながら、これまでの複数の臨床試験で有効性を示す結果が得られなかったことから、正確な病態修飾機序を背景とした、適切な臨床試験計画の設定が重要であり、対象の重症度、評価指標やバイオマーカー、治療開始時期、薬剤用量設定などの適切な選択が望まれる。

1. COQ10

家族性MSAにCOQ2変異が見いだされた¹⁶⁾ことから、COQ10補充の効果が期待されている。3年間投与されている症例ではスケールスコア変化はなく、PETでの代謝改善が確認されている¹⁷⁾。東京大学を中心に治験が進行中であり、比較的早期の症例に対しての効果も期待される。

2. 間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell : MSC) 自家移植

MSC治療は正確な機序は不明だが、神経栄養調整の作用があると想定されている。最初に発表された韓国の研究では少数例の検討であるものの、進行抑制の効果が示されている¹⁸⁾。なお、経動脈投与で小梗塞が生じたことも確認された。これを受けて、Mayo clinicでMSC髄注試験が行われており、韓国では骨髄由来MSCの経動脈投与試験も進行中である。

3. α シヌクレインを標的とした治療

AFFITOPEは α シヌクレインに対するワクチン療法であり、脱髄や神経変性を軽減することが期待されている。早期のMSAを対象に試験を行い、第I相試験では忍容性、安全性を確認できている¹⁹⁾。

Anle138bは α シヌクレイン凝集を抑制し神経保護作用を期待する薬剤で、まだモデル動物レベルだが運動機能の改善が確認された²⁰⁾。同研究の続報では、マウスの運動機能の改善とともにGlial cytoplasmic inclusion (GCI) の減少も認

めた²¹⁾。

VX-765も α シヌクレイン凝集を抑制する薬剤であり、モデルマウスの運動機能維持や α シヌクレイン凝集抑制が確認されている²²⁾。

没食子酸エピガロカテキン (epigallocatechin-gallate : EGCG) も α シヌクレイン凝集抑制効果のある薬剤で、茶葉に多く含まれる成分である。EGCGを48週間投与した試験²³⁾の結果は本講演時点ではまだ発表されていない。

4. その他の薬剤

AZD3241 (Verdiperstat) は、ミクログリア抑制の機序による効果が期待されており、8週間投与する第II相試験が行われた²⁴⁾が、結果はまだ論文化されていない。

Exendin-4はinsulin/insulin-like growth factor-1シグナルを調整する薬剤で、糖尿病治療にも用いられる。成長ホルモンと同様の背景が想定され、モデルマウスにて神経細胞死の減少が示された²⁵⁾。

NaPBフェニルブチル酸ナトリウムはヒストンデアセチラーゼ阻害薬に分類される薬剤のひとつで、尿素サイクル異常症の治療薬でもあり、モデルマウスへの投与でGCIの減少が確認されている²⁶⁾。

Benztropineは、 α シヌクレイン由来のミエリン障害を改善する抗コリン薬である。モデル動物にてミエリン障害の改善が確認された²⁷⁾。

このように α シヌクレインをターゲットにした治療法を中心に、今後の疾患修飾療法への展開が期待される。間葉系幹細胞治療は機序が不明なところはあるものの、大規模に行われて有効性が確認される可能性がある。MSAの治療法として確立していくためには、今後もさらなる研究が必要である。

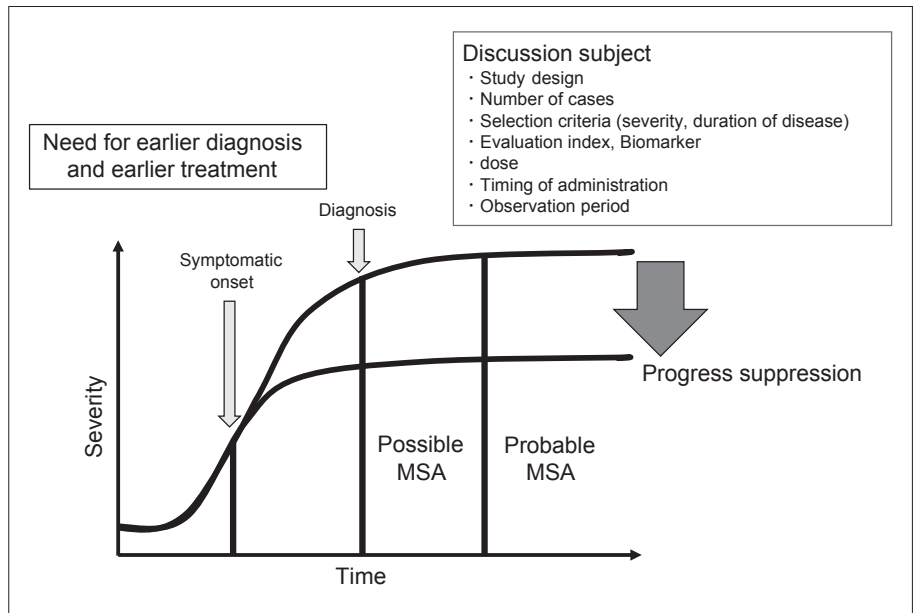
V. 治験に際しての課題

これまでのMSA治験では、細胞やモデル動物では効果があっても、ヒトでは有効性を証明できていなかった。問題点のひとつとして、試験デザインがあるといわれる。治療効果と必要症例数を試算した既報では、UMSARSを用いて90%の検出力で50%の治療効果を示すのにも98例ずつが必要とされ、30%の治療効果では271例ずつという多くの症例が必要となる²⁸⁾。また、MSAの治験ではUMSARSでの評価が基本だが、必要症例数を少なくできるような鋭敏な評価指標、バイオマーカーを開発していくことも重要である。

さらに、重症度や罹病期間、薬剤投与時期など症例の選択基準、症状の変化が検出できる適切な観察期間の設定といった点でも議論していかなくてはならない。Fig. 2で示すように、MSAの自然歴と比べてどの程度改善し進行抑制が図れるか、という点を確認できれば有効な治療となりえるが、症状が既に進行した状態ではそもそも治療効果が出づらくなっている可能性もある。できればProbableまで進行していない早期の症例を対象にできるとよいが、その場合は非

Fig. 2 Natural history of multiple system atrophy and problems of clinical trials

*modified from reference⁶⁾



MSA群が増える可能性もあり、現在の診断基準に準拠するような選択基準では限界があるといえる。

おわりに

MSA治療の現況としては、疾患修飾薬はなく、対症療法にとどまる。これまでのMSAの治療では人に対する有意差は明らかではないが、将来的には α シヌクレインなどを標的にした新規治療が期待される。今後の臨床試験に際しては、適切な試験デザインのもとで行っていくことが必要である。MSAの治療は道半ばであるが、個々の患者に適した今現在できる治療に取り組んでいくことが重要である。

本論文に関連し、開示すべき項目COI状態にある企業・組織や団体は以下の通り

佐々木秀直 奨学（奨励）寄付などの総額：医療法人セレス

文 献

- 1) Wenning GK, Colosimo C, Geser F et al : Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 3 : 93-103, 2004
- 2) Gilman S, Wenning GK, Low PA et al : Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71 : 670-676, 2008
- 3) Watanabe H, Saito Y, Terao S et al : Progression and prognosis in multiple system atrophy : an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125 : 1070-1083, 2002
- 4) 日本神経学会監修：脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン。南江堂、東京、2018
- 5) Matsushima M, Sakushima K, Yabe I et al : Progress report of the registry study for multiple system atrophy in Hokkaido, Japan : HoRC-MSA project 2014-17. *J Neurol Sci* 381 : S888, 2017
- 6) Kuzdas-Wood D, Stefanova N, Jellinger KA et al : Towards translational therapies for multiple system atrophy. *Prog Neurobiol* 118 : 19-35, 2014
- 7) Clinicaltrials.gov : <https://clinicaltrials.gov/> (アクセス日 2018/11/24)
- 8) Holmberg B, Johansson JO, Poewe W et al : Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy : a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 22 : 1138-1144, 2007
- 9) Bensimon G, Ludolph A, Agid Y et al : Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders : the NNIPPS study. *Brain* 132 : 156-171, 2009
- 10) Low PA, Robertson D, Gilman S et al : Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13 : 268-275, 2014
- 11) Dodel R, Spottke A, Gerhard A et al : Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy : effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Mov Disord* 25 : 97-107, 2010
- 12) Poewe W, Seppi K, Fitzer-Attas CJ et al : Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 14 : 145-152, 2015
- 13) Novak P, Williams A, Ravin P et al : Treatment of multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. *BMC Neurol* 12 : 131, 2012
- 14) Valera E, Ubhi K, Mante M et al : Antidepressants reduce neuroinflammatory responses and astroglial alpha-synuclein accumulation in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Glia* 62 : 317-337, 2014
- 15) Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y et al : Maintaining glottic opening in multiple system atrophy : efficacy of serotonergic therapy. *Mov Disord* 27 : 919-921, 2012
- 16) Multiple-System Atrophy Research Collaboration : Muta-

- tions in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 369 : 233–244, 2014
- 17) Mitsui J, Koguchi K, Momose T et al : Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum* 16 : 664–672, 2017
 - 18) Lee PH, Lee JE, Kim HS et al : A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 72 : 32–40, 2012
 - 19) Mandler M, Valera E, Rockenstein E et al : Active immunization against α -synuclein ameliorates the degenerative pathology and prevents demyelination in a model of multiple system atrophy. *Mol Neurodegener* 10 : 10, 2015
 - 20) Fellner L, Kuzdas-Wood D, Levin J et al : Anle138b Partly Ameliorates Motor Deficits Despite Failure of Neuroprotection in a Model of Advanced Multiple System Atrophy. *Front Neurosci* 10 : 99, 2016
 - 21) Heras-Garvin A, Weckbecker D, Ryazanov S et al : Anle138b modulates α -synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2018 Nov 19. doi : 10.1002/mds.27562. [Epub ahead of print]
 - 22) Bassil F, Fernagut PO, Bezard E et al : Reducing C-terminal truncation mitigates synucleinopathy and neurodegeneration in a transgenic model of multiple system atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113 : 9593–9598, 2016
 - 23) Levin J, Maaß S, Schuberth M et al : The PROMESA-protocol : progression rate of multiple system atrophy under EGCG supplementation as anti-aggregation-approach. *J Neural Transm* 123 : 439–445, 2016
 - 24) Tong X, Zhou D, Savage A et al : Population Pharmacokinetic Modeling With Enterohepatic Circulation for AZD3241 in Healthy Subjects and Patients With Multiple System Atrophy. *J Clin Pharmacol* 58 : 1452–1460, 2018
 - 25) Bassil F, Canron MH, Vital A et al : Insulin resistance and exendin-4 treatment for multiple system atrophy. *Brain* 140 : 1420–1436, 2017
 - 26) Sturm E, Fellner L, Krismer F et al : Neuroprotection by Epigenetic Modulation in a Transgenic Model of Multiple System Atrophy. *Neurotherapeutics* 13 : 871–879, 2016
 - 27) Ettle B, Kerman BE, Valera E et al : α -Synuclein-induced myelination deficit defines a novel interventional target for multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 132 : 59–75, 2016
 - 28) May S, Gilman S, Sowell BB et al : Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov Disord* 22 : 2371–2377, 2007

Standard treatment and novel treatment for multiple system atrophy

Masaaki MATSUSHIMA, Hidenao SASAKI

Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

Multiple system atrophy (MSA) is a refractory neurodegenerative disease and at present no fundamental therapeutic method has been found, but due to the progress of research in recent years, development of new therapeutic regimens is expected in the future. Treatment methods that can be selected in Japan as of 2018 are symptomatic treatments such as TRH analogs, drugs for treating Parkinson's disease, vasopressors, drugs for dysuria disorder etc. Non-medication therapy includes treatment such as rehabilitation, non-invasive ventilation therapy, tracheos-

tomy, ventilation, and gastrostomy. Clinical trials targeting humans have failed to demonstrate the inhibitory effect on progression, but as a future treatment, COQ10 treatment, mesenchymal stem cell transplantation, treatment targeting α -synuclein, etc. are expected. In future clinical trials, it is important to set up an appropriate clinical trial plan with the precise pathological condition modifying mechanism as the background, and appropriate clinical study plan such as severity, evaluation index, biomarker, treatment start time, drug dose setting etc.