

論 文 内 容 要 旨

題目 Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis
A Randomized Clinical Trial

(発症早期 ALS 患者に対する超高用量メチルコバラミンの有効性・安全性について -ランダム化比較試験-)

著者 Ryosuke Oki, Yuishin Izumi, Koji Fujita, Ryosuke Miyamoto, Hiroyuki Nodera, Yasutaka Sato, Satoshi Sakaguchi, Hiroshi Nokihara, Kazuaki Kanai, Taiji Tsunemi, Nobutaka Hattori, Yuki Hatanaka, Masahiro Sonoo, Naoki Atsuta, Gen Sobue, Toshio Shimizu, Kazumoto Shibuya, Ken Ikeda, Osamu Kano, Kazuto Nishinaka, Yasuhiro Kojima, Masaya Oda, Kiyonobu Komai, Hitoshi Kikuchi, Nobuo Kohara, Makoto Urushitani, Yoshiaki Nakayama, Hidefumi Ito, Makiko Nagai, Kazutoshi Nishiyama, Daisuke Kuzume, Shun Shimohama, Takayoshi Shimohata, Koji Abe, Tomohiko Ishihara, Osamu Onodera, Sagiri Isole, Nobuyuki Araki, Mitsuya Morita, Kazuyuki Noda, Tatsushi Toda, Hirofumi Maruyama, Hirokazu Furuya, Satoshi Teramukai, Tatsuo Kagimura, Kensuke Noma, Hiroaki Yanagawa, Satoshi Kuwabara, Ryuji Kaji
2022年5月9日発行 JAMA Neurology 第79巻第6号
575ページから583ページに発表済
DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.0901

内容要旨

【目的】

2006年より発症3年以内の筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS) 患者を対象に実施された第2/3相治験において、メチルコバラミン50mgの有効性は示されなかった。しかし、発症1年以内に登録された早期ALS患者のサブ解析では、メチルコバラミン50mg群はプラセボ群と比較し生存期間が約600日長く、治療16週間のALS機能評価スケール改訂版 (The revised ALS Functional Rating Scale: ALSFRS-R) の合計点の低下を2.6点抑制した (45%の進行抑制効果)。早期ALS患者に対する超高用量メチルコバラミ

様式(8)

ンの有効性・安全性を再検証するため、医師主導第 3 相治験 (Japanese Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS: JETALS)を実施した。

【方法】

本治験は全国 25 施設による多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験である。Updated Awaji 基準を用いて発症 1 年以内に診断された患者を対象とする。治療期の目標症例数はメチルコバラミン 50 mg 群 64 例、プラセボ群 64 例、計 128 例である。治療期 16 週間にメチルコバラミン 50 mg またはプラセボの週 2 回筋肉内投与を施行する。主要評価項目は治療期 16 週間における ALSFRS-R 合計点の変化量である。副次評価項目は割付日からのイベント発生までの期間、努力性肺活量 (%FVC) の変化量、Manual Muscle Test (MMT) 合計点の変化量、握力(左右)の変化量、Norris スケール合計点数の変化量、ALS 特異的 QOL 尺度 (ALSAQ-40) 合計点の変化量、血中ホモシステイン濃度の変化量である。

【結果】

メチルコバラミン群 65 例、プラセボ群 64 例、計 129 例が解析対象となった。治療期 16 週間の ALSFRS-R 合計点の変化量はメチルコバラミン群-2.66 点、プラセボ群 64 例-4.63 点 (群間差 1.97, 95%信頼区間 0.44-3.50, $P = 0.012$)であり、メチルコバラミン群で進行が 43%抑制された。副次評価項目において%FVC、MMT 合計点、Norris scale 合計点の変化量はメチルコバラミン群で低下抑制の傾向がみられた。血中ホモシステイン濃度の変化量は、メチルコバラミン群で有意に低下していた。有害事象および副作用の発生率は 2 群間で有意な差を認めず、メチルコバラミン群の副作用発現率は 8%、と低く、超高用量メチルコバラミンの高い安全性が示唆された。

【考察】

本治験で確認された超高用量メチルコバラミンによる ALSFRS-R の低下抑制効果は前試験のサブ解析結果とほぼ同様であり、再現性をもって超高用量メチルコバラミンの有効性が確認された。

超高用量メチルコバラミンの作用機序として、ホモシステイン毒性に対する神経保護作用が報告されている。本治験ではメチルコバラミン群で有意にホモシステイン濃度の低下を認めたが、ALSFRS-R 合計点数との相関はみられなかった。ALS における超高用量メチルコバラミンの臨床効果とホモシステインのかかわりについては、ホモシステイン代謝にかかわる遺伝子多型、食事、喫煙などホモシステイン濃度に影響しうる各因子の調整や、ベースラインのビタミン B12 濃度の測定、髄液中ホモシステイン濃度等の検討が必要である。その他に、超

様式(8)

高用量メチルコバラミンにはグルタミン酸毒性や酸化ストレスに対する神経保護作用、抗炎症作用、末梢神経の再生促進、遺伝子転写・タンパク質合成の促進作用などさまざまな作用機序が報告されており、これらの複合的な作用により臨床効果が発揮されている可能性がある。超高用量メチルコバラミンの ALS に対する作用機序については、今後さらなる検討が必要である。

【結論】

早期 ALS 患者において対する超高用量メチルコバラミンは、症状の進行抑制効果と高い安全性を併せ持つ画期的な治療法である。