

J-CATを活用した自然歴研究における予後分析方法についての考察

研究分担者 大西 浩文 札幌医科大学医学部公衆衛生学講座

研究要旨

J-CATの登録数が順調に増え、重要な病型について自然歴研究の検討が進んでいる。先行研究としては、多施設共同研究 **EUROSCA** のデータに基づき、**SCA1、2、3、6** 患者を対象に **SARA score** をアウトカムとした病態進展予後について報告され、その後、各病型の生命予後に関する検討も行われている。**SARA score** をアウトカムとした分析に関しては、繰り返し測定データに基づく分析が行われるが、欠測値の有無や測定間隔の違いといった要因によって分析方法を考慮する必要が考えられる。マルチレベルモデルは、ネストされた構造を考慮した分析が可能であり、上記の問題を解決する有効な手段と考えられる。また、生命予後に関しては、病型別の予後の検討に加えて、予後予測要因の検討やそれらの要因による予測モデルの作成等の分析が考えられ、今後の **J-CAT** における自然歴研究への応用が期待できる。

A. 研究目的

運動失調症の患者登録・自然歴調査 **J-CAT**(Japan Consortium of ATaxias)においては、**2018**年**5**月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 **2018**の中で、脊髄小脳変性症の遺伝学的検査の実施先として **J-CAT**が記載されていることもあり、**2016**年**12**月より登録数が順調に増え、**2018**年**11**月までに**719**例が登録されている。今後 **SCA31** といった重要な病型については、分科会が設置され、自然歴研究が予定されている。

これまで行われてきた自然歴に関する先行研究の結果に基づき、今後の **J-CAT** における自然歴研究への応用の可能性について考察・報告する。

B. 研究方法

運動失調症自然歴に関する先行研究の事例に基づいて、自然歴研究における集積データの特徴と用いられる分析方法について検討を行い、今後行われる **J-CAT** 自然歴研究への応用の可能性を考察した。

(倫理面への配慮) 該当なし

C. 研究結果

J-CAT 自然歴調査におけるデータ分析方法の検討に関しては、今年度は運動失調症の自然歴に関する先行研究の事例に基づいた検討を行った。

先行研究としては、**EUROSCA** において **SCA1、2、3、6** 患者を対象に **SARA score** をアウトカムとした病態進展予後について報告されている¹⁾。欧州の**17**の運動失調センターから、**2005**年**7**月**1**日から**2006**年**8**月**31**日までに**18**歳以上の**SCA1、SCA2、SCA3、SCA6**の患者系**526**名が登録され、少なくとも**1**回以上の追跡がある**462**名が解析対象となっている。患者は登録後**3**年までは**1**年毎(±**3**ヶ月まで許容)の受診、その後は不定期な間隔での受診を許容した。**SARA score**の経年変化は全ての **genotype** において線形回帰モデルが最も適合していたことから、線形混合効果モデルが用いられている。各 **genotype** の **SARA score** の経年変化は、**SCA** で **2.11**/年、**SCA 2** で **1.49**/年、**SCA3** で **1.56**/年、**SCA6** で **0.80**/年であった。**SCA1** と **SCA2** に関しては、最大 **3**年までの追跡しかできなかった対象と長期に追跡できた対象を分けて検討していた。

同じく **EUROSCA** のデータで、各病型の生命予後に関する検討も報告されている²⁾。**17** の運動失調センターから登録された **SCA1**、**SCA2**、**SCA3**、**SCA6** の患者計 **525** 名を対象に、総死亡をエンドポイントとして最大 **10** 年間の追跡が行われている。各 **genotype** の **10** 年累積生存率を **Kaplan-Meier** 曲線で示し、**Cox** 比例ハザードモデルを用いて各 **genotype** における生命予後規定要因の検討を行っている。**SCA1** では初年度年齢、嚔下障害の有無と **SARA score** が、**SCA2** では初年度年齢、**CAG** リピート長と **SARA score** が、**SCA3** では初年度年齢、ジストニア有、**CAG** 長、**SARA score** と年齢と **CAG** 長の交互作用項が、**SCA6** では初年度年齢と **SARA score** が生命予後の規定要因であった。また、ノモグラムに基づく予後予測スコアの作成も行われていた。

D. 考察

EUROSCA は欧州で行われた多施設共同患者レジストリに基づく比較的大規模の自然歴研究であり、**J-CAT** 自然歴研究の参考になると考えられる。脊髄小脳変性症の病態進展予後の検討は **SARA score** をアウトカムとして行われ、経年的に反復測定が行われる。継時的繰り返し測定デザインの統計解析としては、反復測定分散分析 (**repeated ANOVA**) が用いられることが多いが、欠測値がなく、測定感覚も一定であることが前提となり、実験系の研究でよく用いられる。しかし、多施設共同の観察研究においては、施設によって追跡プロトコル遵守状況が異なる場合も多く、欠損値が発生することや必ずしも同じ時間間隔で **SARA score** が測定されない場合も考えられ、その場合は **repeated ANOVA** の適応は難しい。その問題を解決する一つの方法が、**EUROSCA** でも用いられたマルチレベルモデル(混合効果モデル)である。ネストされたデータ構造を考慮した分析が可能となり、時点データにおける欠測値の存在や測定間隔の不一致も許容できるメリットがある一方で、データによってはマルチレベルモデルのメリットが享受できない場合があることや、統計モデルの仮定によっては計算が複雑になり解が得られない場合も考慮して適応を考える必要がある。**J-CAT** 自然歴研究の追跡プロトコルが参加施設間でどの程度遵守され、欠測値が発生せずデータ収集ができ

るか、また使用する統計手法を考慮して追跡プロトコルを作成することも重要であると考えられる。また生命予後の規定要因の検討や予後予測スコアの作成は**J-CAT** 自然歴研究においても検討できる課題であり、生命予後も含めた追跡プロトコルの作成が重要になると考えられた。また、病型間の差異の検討を考慮するのであれば、共通のプロトコルで追跡していくことが重要になる。

E. 結論

アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になると考えられ、今後の**J-CAT** 自然歴研究における検討課題であると考えられた。

参考文献

- 1) **Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol. 2015; 14: 1101-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00202-1.**
- 2) **Diallo A, Jacobi H, Cook A, et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. Lancet Neurol. 2018; 17: 327-334. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5.**

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし