

審査の結果の要旨

氏名 近田 彩香

本研究では、多系統萎縮症（MSA）の臨床評価スケールである統一多系統萎縮症臨床尺度（UMSARS）の日本語版の作成を行い、作成した日本語版 UMSARS を用いて MSA の前向き自然歴調査を行うとともに、後ろ向きの自然歴調査を行い、下記の結果を得ている。

1. ヨーロッパで開発された UMSARS を、the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) task force for translation and cultural adaptation の提唱した翻訳に関するガイドラインに則って日本語に翻訳した。作成した日本語版 UMSARS の信頼性・妥当性を確認するため、患者の協力を得て信頼性は内部整合性と検者間信頼性、妥当性は他の評価スケールとの比較で評価を行った。結果、Cronbach の  $\alpha$  係数で評価し高い内部整合性があることが示され、検者間信頼性では重み付け Cohen の  $\kappa$  係数で評価し検者間で中等度以上の一致があることが示された。Barthel Index、Schwab and England Activities of Daily Living Scale、Functional Independence Measure、Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part 2 と UMSARS Part I、MDS-UPDRS part 3、the International Cooperative Ataxia Rating Scale と UMSARS Part II との相関は Spearman の順位相関係数にていずれも高い相関が示された。以上により、作成した日本語版 UMSARS は信頼性と妥当性があることが確認された。
2. 日本語版 UMSARS を用いて 12 ヶ月間、MSA 患者を前向きに評価し、その変化量を調べた。2016 年 8 月～2018 年 5 月に登録した possible もしくは probable MSA の患者 197 人を対象として評価を行い、患者全体の 12 ヶ月での平均変化量は UMSARS Part I で 7.2（標準偏差 5.3）で、UMSARS Part II で 7.1（標準偏差 5.6）だった。すでに報告のあるヨーロッパの報告（Lancet Neurol 2013;12:264-74）に近い結果だった。
3. 長期的な予後を検討するため、カルテ上の記録を用いて、MSA 患者を後ろ向きに評価した。2005 年 1 月～2017 年 3 月に東京大学医学部附属病院神経内科に入院歴のある MSA 患者を抽出し、possible もしくは probable MSA の 133 人を対象とした。 Kaplan-Meier 法を用いたところ、生存期間の中央値は 10 年だった。気管切開なしでの生存期間中央値は 9 年だった。杖等補助具使用もしくは伝い歩き開始までの期間の中央値は 3 年だった。1985-1999 年の患者を対象とした Watanabe らが報告した MSA の後ろ向き自然歴調査では、介助歩行となる中央値は 3.0 年、気管切開例を気管切開時に打ち切りとした際の生存期間の中央値は 9.0 年だった（Brain 2002;125:1070-83）。当研究は、

Watanabe らの報告に近い数値であった。直近の日本での生存期間の傾向は 1985-1999 年時のものと大きな違いはなかった。

4. 得られた前向き自然歴調査の結果を用いて、MSA の病状進行に関連する因子の検討を行った。単回帰分析で、登録時の UMSARS Part II スコアと、12 ヶ月後の UMSARS Part II の変化量に相関が見られた。登録時の UMSARS Part II スコアと、病型、性別、possible か probable MSA か、尿失禁の有無、COQ2 遺伝子変異の有無、起立性低血圧の有無、登録時の小脳失調とパーキンソニズムの合併の有無を説明変数とし、UMSARS Part II の 12 ヶ月変化量の差を目的変数として重回帰分析を実施し、登録時の UMSARS Part II スコアと尿失禁で有意な相関がある事が示された。登録時の UMSARS Part II スコアが大きいほど UMSARS Part II スコアの増加量が小さい傾向にあった。ヨーロッパとアメリカの既報では経過年数を重ねるほど UMSARS スコアの変化量が小さくなる事が示されており、当研究でも同様の結果が得られたと考える。また、自律神経障害が生存期間に影響を与えているという報告は複数あり、尿失禁のみでなく自律神経障害自体が病状進行に影響を与えた可能性がある。
5. 得られた MSA の後ろ向きの自然歴調査の結果を用いて、予後因子の検討を行った。病型、年齢、性別、胃瘻造設の有無、夜間 NPPV 使用の有無、気管切開実施の有無、フォローアップ期間についての Cox 回帰分析の結果、p 値が 0.05 を下回ったのは気管切開実施の有無で、Hazard 比は 0.34 であった。Logrank 検定の結果では、66 歳以上の発症で歩行補助具使用もしくは伝い歩きになるまでの期間が有意に短いことが示された。今回の研究では、気管切開の有無が生存期間に影響することが示されたが、未知の交絡因子が存在する可能性は考慮される。

以上、本論文では作成した日本語版 UMSARS の信頼性・妥当性を確認したことを報告し、MSA の前向き・後ろ向き自然歴調査結果を報告した。前向きの自然歴検討では 12 ヶ月間の UMSARS スコアの変化量が示され、登録時の UMSARS スコアと尿失禁の有無が 12 ヶ月後 UMSARS Part II スコア変化量に関連する事が示された。後ろ向きの自然歴検討では生存期間中央値が示され、気管切開実施の有無が生存期間に関連する事が示された。本研究結果は、今後 MSA の治験を日本で行う上で意義があると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。