

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 松 島 理 明

### 学 位 論 文 題 名

Studies on the comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy  
(多系統萎縮症の症状評価スケールの比較検討に関する研究)

【背景と目的】多系統萎縮症(Multiple System Atrophy : MSA)は、自律神経障害、パーキンソンズ、小脳性運動失調を主症状とする孤発性の難治性神経変性疾患で予後不良である。MSA の原因は不明で根治療法はないが、近年はその病態機序が解明されつつあり、新しい治療方法の開発が期待される。MSA の診断確定あるいは病状評価に確定された疾患特異的バイオマーカーはないため、今後の治験を考慮すると、発症早期より症状の変化を的確に捉えることができる症状評価スケールの重要性が高い。また MSA は稀少疾患であることから、多くの症例を治験に取り込み、かつ脱落を少なくすること、治療効果を確認しやすい指標を用いる必要もある。本研究では、MSA の症状評価において最も鋭敏なスケールを同定することを目的にした。これまで MSA の評価に広く用いられている Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)のほか、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、Berg Balance Scale (BBS)、Multiple System Atrophy health-related Quality of Life scale (MSA-QoL)、Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire (SCOPA-AUT)を候補として前方視的に比較検討することとした。これらのスケールのうち、UMSARS、SARA、BBS、MSA-QoL は日本語版が作成されていたが、BBS 日本語版の信頼性はまだ確認されておらず、SCOPA-AUT については日本語版も存在していなかった。このため、本研究の準備段階として、BBS 日本語版の信頼性の検討、そして SCOPA-AUT 日本語版の作成およびその信頼性の検討も行うこととした。

【対象と方法】本研究の事前調査として、2006 年から 2011 年までに北海道大学神経内科に入院または通院し臨床症状評価スケールを約 1 年の期間において 2 回測定した症例を抽出し、その点数変化を確認した。UMSARS、SARA、Barthel index について、それぞれの満点を 100%として表示し、その平均の傾きをグラフで表した。BBS 日本語版の信頼性の検討については、2012 年秋に北海道大学病院神経内科の入院患者を対象に評価を行った。何らかの平衡機能障害を有する神経疾患患者を登録し、評価者 A と評価者 B がそれぞれ BBS 日本語版で評価して、数日後に評価者 A が BBS 日本語版で再度評価を行った。評価者間および評価者内信頼性、内的整合性について、BBS の合計点や項目毎の級内相関係数(ICC)と Cronbach の  $\alpha$  係数を算出した。SCOPA-AUT 日本語版の信頼性検討は、2012 年秋に北海道大学病院神経内科に入院または外来通院中の患者を対象に行った。SCOPA-AUT 日本語版を作成した後、何らかの自律神経障害を有する神経疾患患者を登録し、SCOPA-AUT 日本語版で一度評価を行って、1~4 週間後に 2 回目の評価を行った。SCOPA-AUT 日本語版の合計点および項目毎に ICC と Cronbach の  $\alpha$  係数を算出した。前方視的な MSA 症状評価スケールの比較研究においては、北海道大学病院およびその関連病院で MSA と診断された患者を登録した。評価者は UMSARS、SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUT で対象患者を 6 ヶ月毎に評価した。各

スケール点数の変化率は standardized response mean (SRM) で評価し、層別解析や項目毎の検討も行った。また、治療介入を仮定して、その効果を確認するための必要サンプルサイズの算出も行った。上記の統計解析は JMP® Pro 10.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて施行した。

【結果】 事前調査のスケール評価では、どのスケールも約 1 年うちに 10-20% 程度の変化を記録したが、スケール間で点数変化率に有意差を認めなかった。BBS 日本語版の信頼性検討については、33 名の患者が登録された。1 回目と 2 回目と 3 回目の各合計点の間に有意差は認めなかった。合計点と多くの項目の ICC は 0.6 以上であり、Cronbach の  $\alpha$  係数は全項目で 0.9 以上であった。SCOPA-AUT 日本語版の信頼性は、31 名の患者で検討した。多様な疾患が含まれる集団であったが、ICC は合計点および各項目で概ね中等度に高く、Cronbach の  $\alpha$  係数は合計点および全項目で 0.8 以上と高値であった。ただし、性機能障害についての有効回答率は 30% 前後であった。前方視的 MSA スケール比較は、1 回目の評価を 85 名で行い、6 ヶ月後の 2 回目は 69 名で、さらに 6 ヶ月後の 3 回目は 63 名で行った。パーキンソニズム優位の MSA-P が 25 名 (29.4%)、小脳症状優位の MSA-C が 60 名 (70.6%) であった。6 ヶ月間では UMSARS part 4、12 ヶ月間では SARA の SRM が最も大きかった。歩行可能な患者に限定してみると UMSARS part 2、part 4、SARA、BBS の SRM は同様に大きかったが、歩行困難な患者においては UMSARS part 4 の SRM は小さく、SARA と UMSARS part 2 の SRM が大きかった。層別解析でも上記と同様の結果が示された。SRM は MSA-P、罹病期間 4 年未満、発症年齢 62 歳未満の群において大きくなる傾向があった。また、それぞれのスケールの項目毎に検討したところ、手の巧緻運動、起立歩行といった項目の SRM が高値であった。そのような項目を 8 つ抽出して SRM を計算するとさらに高値であった。この 8 項目を用いたサンプルサイズ計算では、80% の検出力のもと 20% の治療効果を確認するために 141 名が必要であった。これは UMSARS でのサンプルサイズよりも小さかった。

【考察】 MSA スケールの事前調査では、スコア変化を適切に評価できるような指標や症例数が不十分であることが示唆された。BBS 日本語版の合計点については、良好なテスト再テスト信頼性および内的整合性を有していた。加えて、本研究では BBS が多様な神経疾患の評価にも有用であることが示された。SCOPA-AUT 日本語版の信頼性については、高い内的整合性が確認された。テスト再テスト信頼性は中等度で既報と同等であった。また、パーキンソン病 (PD) 以外の疾患を含む本研究群でも既報の PD 群と同様の結果であった。前方視的 MSA スケール比較は SRM を用いて MSA の症状評価スケールを直接比較する初の研究であったが、SRM を用いることで異なるスケール点数変化の違いがより明確になった。UMSARS part 2 と part 4、SARA、BBS は短期間で MSA の症状変化を鋭敏の捉えることのできる指標であると考えられた。MSA-P や罹病期間の短い群、発症年齢の若い群では、症状の進行がより速いということが示唆された。項目毎の検討では、起立歩行や手の巧緻運動に関わる症状の変化が速いと考えられた。

【結論】 BBS 日本語版は高い検者間および検者内信頼性があり、内的整合性も高いことが示された。BBS は平衡機能障害を有する神経疾患の評価において有用である。また、SCOPA-AUT 日本語版は高い内的整合性を示し、PD 以外の様々な神経疾患に対して用いることができた。しかし、性機能障害において高い回答率を得るのは難しかった。MSA の臨床症状評価において、UMSARS part 2 や part 4、SARA、BBS は症状変化を鋭敏にとらえることのできる指標である。MSA-P や罹病期間の短い群、若年発症の群では、症状の進行が速いことが示された。手の巧緻運動や起立歩行に関わる項目を評価することが MSA の短期間での症状変化を確認する際に役に立つと考えられた。