



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy
Author(s)	松島, 理明
Description	配架番号 : 2167
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11685号
Issue Date	2015-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11685
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59421
Type	doctoral thesis
File Information	Masaaki_Matsushima.pdf



学 位 論 文

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)

2015 年 3 月

北 海 道 大 学

松 島 理 明

目次

発表論文目録及び学会発表目録 1 頁

緒言 3 頁

略語表 6 頁

研究方法 7 頁

研究結果 11 頁

考察 30 頁

総括および結論 35 頁

謝辞 36 頁

引用文献 37 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は下記の論文にて発表を行った。

- A. Matsushima M, Yabe I, Uwatoko H, Shirai S, Hirotsu M, Sasaki H. Reliability of the Japanese version of the berg balance scale. *Intern. Med.* 53, 1621-1624 (2014).
- B. Matsushima M, Yabe I, Hirotsu M, Kano T, Sasaki H. Reliability of the Japanese version of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic questionnaire. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 124, 182-184 (2014).
- C. Matsushima M, Yabe I, Oba K, Sakushima K, Mito Y, Takei A, Hozen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H. Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy. *Mov. Disord.* (投稿中)

本研究の一部は下記の学会にて発表を行った。

(全国学会)

- 1. 松島理明, 矢部一郎, 佐久嶋研, 大庭幸治, 水戸泰紀, 武井麻子, 保前英希, 津坂和文, 吉田一人, 丸尾泰則, 佐々木秀直. 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較(中間報告). 第54回日本神経学会学術大会, 東京, 2013年5月29日-6月1日.
- 2. 松島理明, 矢部一郎, 廣谷真, 加納崇裕, 佐々木秀直. SCOPA-AUT 日本語版の信頼性の検討. 第31回日本神経治療学会総会, 東京, 2013年11月21日-23日.
- 3. 松島理明, 矢部一郎, 佐久嶋研, 大庭幸治, 水戸泰紀, 武井麻子, 保前英希, 津坂和文, 吉田一人, 丸尾泰則, 佐々木秀直. 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較 第2報. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014年5月21日-24日.

(国際学会)

1. Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Oba K, Mito Y, Takei A, Hozen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H. Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy. The 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, 2013 年 6 月 16 日-20 日.
2. Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Oba K, Mito Y, Takei A, Hozen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H. Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy in 1 year. 14th Asian Oceanian Congress of Neurology, Macau, 2014 年 3 月 2 日-5 日.
3. Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Oba K, Mito Y, Takei A, Hozen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H. Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy -second report-. The 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, 2014 年 6 月 8 日-12 日.

緒言

多系統萎縮症(Multiple System Atrophy : MSA)は、自律神経障害、パーキンソニズム、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ある。成年期以降に発症し比較的急速に進行し予後不良な疾患である¹。かつては、Shy-Drager 症候群、線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮症として別々の疾患とされていたが、1969 年に MSA という疾患概念が提唱され²、1989 年には共通する病理所見として乏突起膠細胞の細胞質内に嗜銀性封入体が発見され³、その主要構成蛋白は α シヌクレインであることが 1998 年に明らかにされた⁴。近年は自律神経障害を基盤として、診察時に主要な症候がパーキンソニズムであるものを MSA-P (Parkinsonian type)、小脳失調症状であるものを MSA-C (Cerebellar ataxia type) として 2 病型に分ける傾向となっている。欧米では MSA-P が多く、日本・アジアでは MSA-C が多いと報告されており^{5, 6, 7}、何らかの遺伝的な素因の影響は考えられる。MSA の診断は Gilman らの Second consensus statement⁸に基づいて行われており、“Definite”は剖検によって中枢神経系の多数の乏突起膠細胞質内に α シヌクレイン陽性封入体を認め、黒質線条体系もしくはオリブ橋小脳系の変性所見を伴うもの、“Probable”は明瞭な自律神経障害(尿失禁、排尿コントロール不能、男性の場合は勃起不全、もしくは起立後 3 分以内に少なくとも収縮期 30 mmHg、拡張期 15 mmHg 低下する起立性低血圧)に加え、レボドパ不応性のパーキンソニズム(筋強剛、振戦、もしくは姿勢反射障害を伴う動作緩慢)または小脳症状(小脳性構音障害、四肢失調、もしくは小脳性眼球運動障害を伴う運動失調性歩行)を呈するもの、“Possible”はパーキンソニズムまたは小脳症状を呈し、自律神経障害を示唆する特徴(原因不明の尿意切迫、頻尿、残尿、男性の場合は勃起不全、もしくは Probable MSA の規準を満たさない程度の起立性低血圧)を少なくとも一つ認め、さらに少なくとも一つの補足的 MSA の特徴(MRI で被殻、中小脳脚、橋、小脳の萎縮がある、FDG-PET で被殻、脳幹、小脳の代謝の低下があるなど)を満たすもの、とされる。生存する患者に関しては Probable もしくは Possible に該当するが、早期診断は困難であり、治療開始時点で MSA の神経変性は不可逆的になっていると考えられる。

MSA の原因は未だに不明で、根本的な治療方法はないが、近年は MSA の病態機序として、乏突起膠細胞における α シヌクレインの凝集⁴、tubulin polymerization promoting protein による α シヌクレイン凝集促進⁹、炎症性の機序¹⁰、MSA 患者における *COQ2* 遺伝子 V393A 変異と一部の MSA が関連しているとの発見¹¹といった新しい知見が明らかにされ、動物モデルも開発されて研究に応用されてきている¹²。今後 MSA に対しては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬¹³や免疫グロブリン大量静注療法¹⁴、Coenzyme Q10、間葉系幹細胞治療¹⁵、iPS 細胞治療¹⁶といった新しい治療方法の開発が期待される。

MSA は、画像的にはMRI での橋の十字徴候や被殻外側高信号が特徴的とされる¹⁷が、一部の遺伝性脊髄小脳変性症において類似の所見を認めることもある。現時点では、MSA の診断確定あるいは病勢に相関するような疾患特異的な生化学的バイオマーカーは特定されていないといえる。その点で、今後の治験を念頭に置くと、発症早期より症状の変化を的確に捉えることができる重症度の指標、つまり鋭敏な症状評価スケールの重要性が高いと考えられる。難病情報センター公表の平成 25 年度特定疾患医療受給者証所持者数で、MSA 患者は全国に 11,956 名、北海道内で 663 名の登録はあるが、それでも MSA は稀少疾患であり、治験において多数の症例を確保することは容易ではない。しかしながら、MSA の治療効果を確認するために必要な症例数を試算した研究においては、80%の検出力のもとで 20%の効果を確認するためには 455 名が必要とされており¹⁸、少しでも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が重要である。そして治療効果を確認しやすい指標を用いることも有用であると考えられる。そのような状況において、簡便かつ鋭敏な症状評価スケールが求められている。こういった現状を背景として、本研究テーマを決定した。

これまで MSA の評価に用いられている症状評価スケールとしては、Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)¹⁹、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)²⁰、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)²¹、Multiple System Atrophy health-related Quality of Life scale (MSA-QoL)²²、Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire (SCOPA-AUT)²³、Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) スケール²⁴といったものがある。UMSARS は MSA を評価するために近年広く用いられている網羅的なスケールである¹⁹。これは UPDRS や International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)²⁵、Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS)²⁶ などをもとに、欧州の MSA コホート研究 (EMSA) のために 2004 年に開発された²⁷。Part 1 の症状全般についての問診、Part 2 の運動症状の診察、Part 3 の起立性低血圧の評価、Part 4 の ADL の 5 段階評価、という内容から構成されている。UMSARS は MSA の症状全体を評価するためには有用で優れている面があるといえるが、全項目を評価するためには 20 分程度を要するため、多忙な外来診療において素早く行うのは困難で、簡便なスケールとは言えない。Part 1 と Part 2 においては一部類似した内容の項目もあり、時間の節約の面からも改善の余地はある。

UMSARS 以外のスケールに関して言えば、UPDRS はパーキンソン病の網羅的な評価のために 1987 年に開発されたスケールで²⁰、パーキンソン症状の評価には長けており、欧米に多い MSA-P の評価には適しているところはあるものの、小脳失調の評価は不十分である。SARA は小脳失調症状を簡便に評価するために 2006 年に開発された²¹。以前は ICARS がよく用いられたが、SARA は ICARS の 3 分の 1 の時間でそれと同等の評価

が可能であり、最近では運動失調症の症状評価に頻用されるようになった。日本・アジアに多い MSA-C の評価には有効であると考えられるが、パーキンソン症状の評価は不十分といえる。Berg Balance Scale (BBS) は、バランス障害を評価するためのスケールで 1989 年に提唱され²⁸、特に脳卒中や整形外科的疾患において広く用いられてきた。神経変性疾患においてはまだ頻用されてはいないが、パーキンソン病ではいくつかの研究で用いられており²⁹、同じようなバランス障害を呈する点からは、MSA においても有用になりうると考えられ、本研究にて取り上げることとした。MSA-QoL は MSA に特化した自己記入式スケールとして開発された²²。MSA-QoL の運動症状を評価する部分は UMSARS と同等の有用性があるとの報告があり³⁰、診察の待ち時間で記入できる点もメリットの一つといえる。ただし、質問項目は 40 問と少々多い。SCOPA-AUT はパーキンソン病の自律神経障害を評価するために開発された自己記入式スケール²³だが、MSA にも用いた研究があり³¹、MSA-QoL 同様に有用である可能性が考えられた。なお、自律神経障害の評価には COMPASS もあるが、UMSARS の一部が COMPASS から作られているため、今回は COMPASS とは異なる指標を用いることとした。SCOPA-AUT は自律神経障害を評価するため、当然ながら運動症状の評価は不十分となる。NNIPPS は進行性核上性麻痺と MSA-P を対象にリルゾールを投与した臨床試験において開発されたスケールで、standardized response mean (SRM) という統計指標を用いながら評価している²⁴。NNIPPS スケールは多岐にわたる症状を評価できるものの、その分すべてを行うと 30-40 分を要するため、簡便性を考慮すると本研究には適していないと思われ、除外した。ただし、SRM という指標は先行研究³²でも示されているように、effect size をはかり治療の反応性を評価するには優れていると考えられたため、SRM という手法は採用して研究を行うこととした。また従来の研究で日常生活動作の評価に頻用されている Barthel index も参考値として測定した。

MSA を評価するスケール同士を直接比較するような研究はこれまでにはなく、実際のスケールが MSA 評価に最も適しているのかを確かめるために、本研究では UMSARS、SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUT をその候補として、比較検討を行った。

上記の候補スケールのうち、UMSARS、SARA、MSA-QoL は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業の「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班において日本語版が作成されている。BBS については日本語版³³が出版されているが、そ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、本研究に附随する形で、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。

略語表

ADL	・ ・ ・ ・ ・	Activity of Daily Living
BBS	・ ・ ・ ・ ・	Berg Balance Scale
COMPASS	・ ・ ・	Composite Autonomic Symptom Scale
ICARS	・ ・ ・ ・	International Cooperative Ataxia Rating Scale
ICC	・ ・ ・ ・ ・	Intraclass Correlation Coefficient
MRI	・ ・ ・ ・ ・	Magnetic Resonance Imaging
MSA	・ ・ ・ ・ ・	Multiple System Atrophy
MSA-QoL	・ ・ ・	Multiple System Atrophy health-related Quality of Life scale
NNIPPS	・ ・ ・ ・	Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes
SARA	・ ・ ・ ・ ・	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SCOPA-AUT	・ ・ ・	Scales for Outcomes in Parkinson's disease -Autonomic questionnaire
SRM	・ ・ ・ ・ ・	Standardized Response Mean
UMSARS	・ ・ ・ ・	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	・ ・ ・ ・	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

研究方法

A. 本研究を開始する前段階として、これまで北海道大学神経内科において、臨床症状評価スケールを経時的に記録している症例を抽出し、その点数の変化を後方視的に確認した。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、UMSARS、SARA、Barthel index を約 1 年の期間において 2 回測定した 18 症例を対象とした。各スコアの満点(UMSARS part 1 = 48 点、part 2 = 56 点、part 4 = 5 点、SARA = 40 点、Barthel index = 100 点)を 100%として表示し、その平均の傾きをグラフで表した。

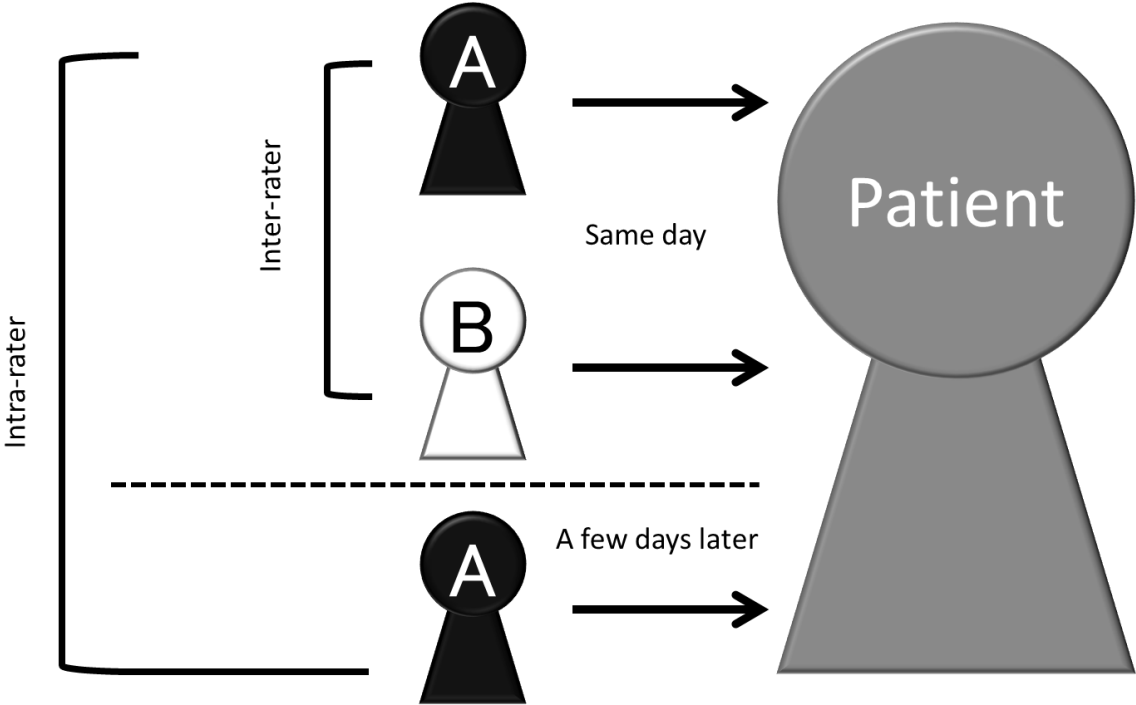
B. BBS 日本語版の信頼性を検討する研究として、2012 年 9 月から同年 10 月にかけて北海道大学病院神経内科の入院患者を対象に評価を行った。

対象患者は何らかの平衡機能障害を有する神経疾患と診断された 33 名である。北海道大学病院神経内科に入院中で同意の得られた患者を登録した。神経内科専門医の評価者 A と別の神経内科専門医または神経内科後期研修中の医師を評価者 B として設定した。まず評価者 A が BBS 日本語版³³で患者を評価し、同日の評価者 B が BBS 日本語版で 2 回目の評価を行い、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 A と B はともにブラインドで評価を記載した(Figure 1)。また各評価は同じ条件(例:パーキンソン病においては全て 0n 時間で施行する)とし、運動症状の変化が大きい急性期状態には評価を行わないこととした。評価期間中は全症例において、従前の治療法の変更は行われなかった。

統計解析は JMP[®] Pro 10.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて施行した。評価者 A と B の評価者間および評価者内信頼性、内的整合性について、BBS の合計点と項目毎の級内相関係数(ICC)と Cronbach の α 係数を算出し評価した。内的整合性の基準値としては、Cronbach の α 係数 ≥ 0.8 を高値と判定した。信頼性の基準として ICC ≥ 0.8 を almost perfect、 $0.8 > \text{ICC} \geq 0.6$ を substantial、 $0.6 > \text{ICC} \geq 0.4$ を moderate、 $0.4 > \text{ICC} \geq 0.2$ を fair、 $0.2 > \text{ICC}$ を slight と判定した³⁴。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究委員会の承認を得て実施し、評価データは連結可能匿名化して集積し解析した。

Figure 1
The assessment procedure used in this study



C. SCOPA-AUT 日本語版の信頼性を検討する研究として、2012 年 10 月から同年 11 月にかけて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評価を行った。

SCOPA-AUT 日本語版は、SCOPA-AUT 英語版を著者が邦訳したものを英語のネイティブスピーカーが英訳し、比較修正を行って作成した。SCOPA-AUT 日本語版の作成と使用に関しては、オランダの SCOPA research group の許可を得た。

対象患者は何らかの自律神経障害を有する神経疾患患者 31 名。同意を得た上で患者を登録し、SCOPA-AUT 日本語版の質問票に患者(または家族の代筆)が記入したものを回収し、データを集積した。1 回目の評価を行った後、1~4 週間の期間を経て 2 回目の評価を行った。それぞれの評価は、患者の病勢が比較的安定している時期に行った。

統計解析は JMP[®] Pro 10.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて施行した。SCOPA-AUT 日本語版の合計点および項目毎に ICC と Cronbach の α 係数を算出し、信頼性の指標とした。内的整合性の基準値としては、Cronbach の α 係数 ≥ 0.8 を高値と判定した。信頼性の基準として $ICC \geq 0.8$ を almost perfect、 $0.8 > ICC \geq 0.6$ を substantial、 $0.6 > ICC \geq 0.4$ を moderate、 $0.4 > ICC \geq 0.2$ を fair、 $0.2 > ICC$ を slight と判定した³⁴。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究委員会の承認を得て実施し、評価データは連結可能匿名化して集積し解析した。

D. MSA の症状を評価するためのスケールとして、最も有用な指標を明らかにすることを目的に、UMSARS、SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUT を用いて前方視的に比較検討を行った。

北海道大学病院およびその関連病院(市立札幌病院、北祐会神経内科病院、帯広厚生病院、釧路労災病院、旭川赤十字病院、市立函館病院、稚内市立病院)で MSA と診断された患者を登録した。評価者は前述の 5 つのスケールで対象患者を 6 ヶ月毎に繰り返し評価して記録した。MSA の診断は 2008 年に発表された MSA 診断に関わる Second consensus statement⁸に基づいて行った。重度の認知機能障害を有する患者は除外した。評価者は 7 名で、全 217 回の評価を分担した。評価回数は評価者一人当たり 3 回から 163 回(1 名の評価者は 5 つの病院に出張しており評価回数が多くなった)。

統計解析は JMP[®] Pro 10.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて施行した。各スケールの変化率は SRM で評価した。SRM は effect size を評価する指標として用いられており、下記の式にて算出される。

$$SRM = \frac{\text{評価点変化の平均}}{\text{評価点変化の標準偏差}}$$

それぞれの症状評価スケールについて、初回評価(0 ヶ月目)から 2 回目の評価(6 ヶ月目)にかけてのスケール評価点変化をもとに算出した SRM を SRM6 と表記し、初回評価(0 ヶ月目)から 3 回目の評価(12 ヶ月目)にかけてのスケール評価点変化をもとに算出した SRM を SRM12 と表記した。

SRM の基準としては、 $SRM \geq 0.8$ を large、 $0.8 > SRM \geq 0.5$ を moderate、 $0.5 > SRM$ を small と判定した³⁵。各スケールと罹病期間、スケール間の相関は Spearman の相関係数や Jonckheere-Terpstra 検定³⁶等で評価した。性別、病型別、罹病期間別、発症年齢別の層別解析も行った。各スケールは項目毎(UMSARS part 1 = 12 項目, UMSARS part 2 = 14 項目, SARA = 8 項目, BBS = 14 項目, MSA-QoL = 41 項目, SCOPA-AUT = 25 項目)の評点も記載し後に詳細な検討に用いた。また、先行研究に記載されている計算式¹⁸を参考に、治療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。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究委員会の承認を得て実施し、評価データは連結可能匿名化して集積し解析した。

研究結果

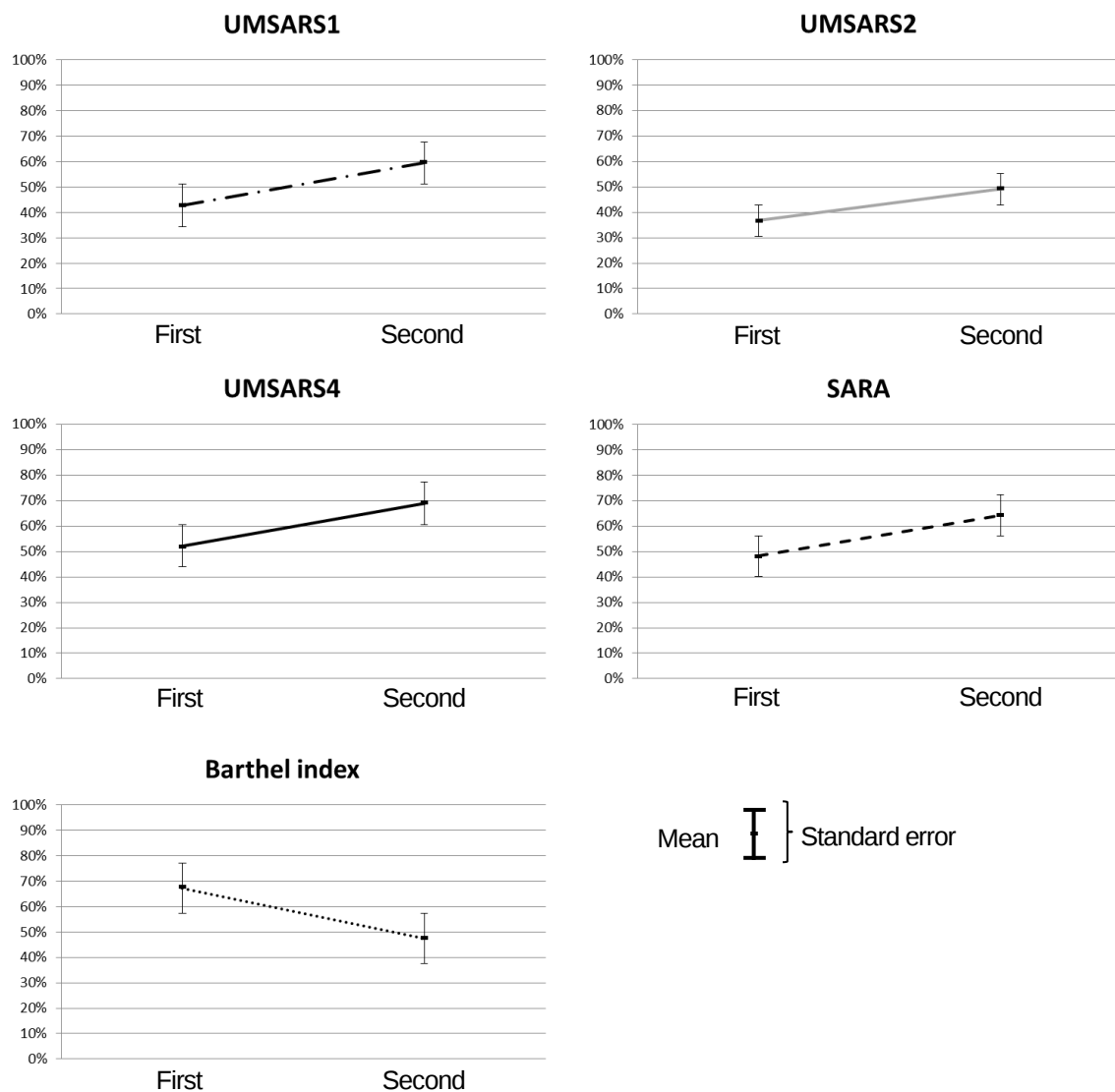
A. 後方視的評価

Figure 2 のように 1 回目および 2 回目の各スケール平均点数(%表示)をグラフに表わした。Barthel index のみ症状悪化によって点数が低下するスケールであった。どのスケールも 1 年程度の間隔で 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。

Figure 2

Score changes of each scale (n = 18)

Mean scoring rate and standard error of first and second assessment



B. BBS 日本語版の信頼性の検討

本研究では、33名の患者(男性15名/女性18名、平均年齢 62.8 ± 14.8 歳[28-82歳])が登録された。背景疾患としては、多系統萎縮症6名、パーキンソン病5名、筋萎縮性側索硬化症3名、多発性硬化症3名、重症筋無力症2名、パーキンソン症候群2名、進行性核上性麻痺1名、遺伝性脊髄小脳変性症1名、クロイツフェルト・ヤコブ病1名、孤立性脱髄疾患1名、脳梗塞1名、脳血管炎1名、脊髄炎1名、脊髄リンパ腫様肉芽腫症1名、HTLV-I関連脊髄症1名、特発性脊髄症1名、腰部脊柱管狭窄症1名、末梢神経障害1名、であった。

1回の診察に要した時間は平均 10.4 ± 2.1 分であった。BBS合計点はTable 1に示す通りで、1回目と2回目と3回目の各合計点の間に統計学的な有意差は認めなかった($p = 0.2925-1.00$)。Table 2では、評価者A(1回目評価)の評点の分布を示した。評価者B(2回目)および評価者A(3回目)の評点も同様の分布であった。項目3はほとんどの患者が「4点」と評価されており、坐位の安定性は保たれているという結果であった。また他言語版のBBSと同様に、項目3を除く全ての項目において合計点との相関係数は高値であった。各項目と合計点についてのICCとCronbachの α 係数はTable 3に示す通りで、BBS合計点についての検者間および検者内のICCとCronbachの α 係数は0.9以上であった。BBSの全14項目のうち12項目では検者間および検者内のICCは0.6以上であった。項目3の検者内ICCは計算ソフトウェアのために算出できなかった。全項目のCronbachの α 係数は0.9以上であった。

Table 1

The mean scores $\pm$ standard deviation (SD) for each item and the total BBS score
The first and third assessments were conducted by evaluator A, and the second assessment was performed by evaluator B.

	First assessment (A)	Second assessment (B)	Third assessment (A)
Item	Score $\pm$ SD	Score $\pm$ SD	Score $\pm$ SD
BBS1 Sit to stand	3.697 $\pm$ 0.521	3.606 $\pm$ 0.851	3.576 $\pm$ 0.698
BBS2 Standing unsupported	3.394 $\pm$ 1.043	3.636 $\pm$ 1.010	3.364 $\pm$ 1.039
BBS3 Sitting unsupported	3.909 $\pm$ 0.378	3.909 $\pm$ 0.514	3.909 $\pm$ 0.287
BBS4 Stand to sit	3.364 $\pm$ 1.096	3.545 $\pm$ 0.988	3.424 $\pm$ 0.922
BBS5 Transfers	3.636 $\pm$ 0.771	3.576 $\pm$ 0.780	3.606 $\pm$ 0.886
BBS6 Standing with eyes closed	3.212 $\pm$ 1.008	3.424 $\pm$ 1.016	3.273 $\pm$ 1.023
BBS7 Standing with feet together	3.000 $\pm$ 1.044	3.182 $\pm$ 1.167	3.152 $\pm$ 1.019
BBS8 Reaching forward while standing	2.485 $\pm$ 1.019	2.645 $\pm$ 1.123	2.515 $\pm$ 0.957
BBS9 Retrieving object from floor	3.455 $\pm$ 1.076	3.455 $\pm$ 1.233	3.485 $\pm$ 1.158
BBS10 Turning trunk (feet fixed)	3.394 $\pm$ 1.099	3.364 $\pm$ 1.201	3.394 $\pm$ 1.043
BBS11 Turning 360°	2.545 $\pm$ 1.373	2.818 $\pm$ 1.486	2.727 $\pm$ 1.377
BBS12 Placing alternate foot on stool	2.848 $\pm$ 1.373	3.121 $\pm$ 1.451	3.030 $\pm$ 1.359
BBS13 Tandem standing	2.182 $\pm$ 1.749	2.091 $\pm$ 1.781	2.212 $\pm$ 1.719
BBS14 Standing on one leg	1.758 $\pm$ 1.634	2.061 $\pm$ 1.536	2.000 $\pm$ 1.670
Total	42.879 $\pm$ 11.793	44.273 $\pm$ 12.790	43.667 $\pm$ 11.990

Table 2

Distribution of scores for evaluator A (first assessment)

	Item	Score				
		0	1	2	3	4
Number of assessed patients	BBS1	0	0	1	8	24
	BBS2	2	0	2	8	21
	BBS3	0	0	1	1	31
	BBS4	0	5	1	4	23
	BBS5	0	2	0	6	25
	BBS6	2	0	2	14	15
	BBS7	2	0	6	13	12
	BBS8	2	3	9	15	4
	BBS9	2	1	0	7	23
	BBS10	1	2	4	2	24
	BBS11	3	4	12	0	14
	BBS12	4	2	4	8	15
	BBS13	11	2	3	4	13
	BBS14	13	3	3	7	7
	Sum	42	24	48	97	251
	(%)	(9.09)	(5.19)	(10.39)	(21.00)	(54.33)

Table 3

Inter-rater and intra-rater ICCs and Cronbach's α coefficients for the BBS

Item	Inter rater		Intra rater	
	ICC	Cronbach's α	ICC	Cronbach's α
BBS1	0.5560	0.9560	0.6930	0.9498
BBS2	0.7814	0.9532	0.8233	0.9458
BBS3	Not calculated	0.9603	0.2099	0.9592
BBS4	0.8127	0.9550	0.8278	0.9478
BBS5	0.8043	0.9543	0.5928	0.9473
BBS6	0.7880	0.9538	0.8859	0.9465
BBS7	0.7377	0.9522	0.7938	0.9448
BBS8	0.7530	0.9539	0.7131	0.9475
BBS9	0.9121	0.9522	0.9411	0.9453
BBS10	0.6771	0.9534	0.7688	0.9472
BBS11	0.8513	0.9529	0.8917	0.9454
BBS12	0.8183	0.9532	0.9218	0.9451
BBS13	0.7493	0.9573	0.9070	0.9499
BBS14	0.8385	0.9569	0.8824	0.9491
Total	0.9337	0.9493	0.9772	0.9416

C. SCOPA-AUT 日本語版の信頼性の検討

本研究では当初 32 名の患者を登録したが、1 名は評価予定日の受診の都合がつかず除外し、31 名(男性 15 名/女性 16 名、平均年齢 64.8 ± 12.9 歳[30-82 歳])の点数にて評価した。背景疾患としては、多系統萎縮症 9 名、パーキンソン病 8 名、脊髄症 5 名、パーキンソン症候群 3 名、多発性硬化症 3 名、脊髄炎 1 名、脊髄小脳変性症 1 名、純粋自律神経不全症 1 名であった。対象患者においては、自身の日常生活動作や認知機能に著しい障害を与えるほどの重度の自律神経障害は認めなかった。

Table 4 では SCOPA-AUT 日本語版の評点を示した。合計点の平均は 1 回目が 15.677 ± 7.091 [6-31] 点、2 回目が 13.580 ± 6.534 [3-29] 点であった。合計点の ICC は 0.644 で Cronbach の α 係数は 0.877 であった。全項目の Cronbach の α 係数は 0.8 以上と高値であった。ただし、無効回答数は 1 回目が計 45 件(空欄 3 件+「カテーテルを使用している」または「当てはまらない」42 件)で、2 回目は計 53 件(空欄 6 件+「カテーテルを使用している」または「当てはまらない」47 件)であった。これらの無効回答は合計点には含めなかった。回答者は、項目 8 から 13 の排尿障害に関わる質問においては「カテーテルを使用している」を選択することができ、項目 22 から 25 の性機能障害に関わる質問においては「当てはまらない」という選択肢を選ぶことができた。特に性機能障害に関しては、全 62 件の回答数に対しての有効回答数は、1 回目で 20 件、2 回目では 19 件であった。この部分の有効回答率は、全体で 31.5%、男性では 36.7%、女性では 26.6%であった。性機能障害の項目において「当てはまらない」を選んだ患者(平均年齢：男性 67.6 歳、女性 68.4 歳)は、統計学的に有意ではなかったが、有効回答をした患者(平均年齢：男性 58.1 歳、女性 60.3 歳)に比べて高齢であった。

ICC について、項目 7、15、22、23、25 は almost perfect であり、合計点および項目 2、4、8、9、11、13、14、19 は substantial、項目 1、3、6、10、12 は moderate、項目 5、18、20、21 は fair、項目 17 は slight であった。項目 16 と 24 は全ての回答が「0 点＝症状がない」であったため ICC は算出できなかった。同系統の症状をまとめた各ドメインと各項目の間には統計学的に有意な相関を認めた。また各ドメインは合計点と正の相関を示した。Table 4 に示される通り、ICC は女性性機能障害(項目 24、25)、男性性機能障害(項目 22、23)、心血管障害(項目 14-16)、胃腸障害(項目 1-7)、瞳孔機能障害(項目 19)、排尿障害(項目 8-13)、体温調節障害(項目 17、18、20、21)で高値であった。全ドメインで Cronbach の α 係数は高値であった。

Table 4

Statistical parameters of the Japanese version of the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA-AUT) questionnaire

Item	First assessment			Second assessment				Cronbach's α coefficient
	Mean	SD	MA	Mean	SD	MA	ICC	
1 Swallowing/choking	0.677	0.832	0	0.581	0.620	0	0.550	0.888
2 Sialorrea	0.321	0.541	0	0.321	0.541	0	0.667	0.890
3 Dysphagia	0.387	0.715	0	0.226	0.425	0	0.591	0.887
4 Abdominal fullness	0.500	0.731	1	0.677	0.909	0	0.611	0.888
5 Constipation	1.548	1.060	0	1.355	1.018	0	0.341	0.889
6 Straining for defecation	1.452	1.207	0	1.194	1.046	0	0.550	0.888
7 Fecal incontinence	0.194	0.601	0	0.194	0.601	0	0.911	0.891
8 Urinary urgency	0.800	0.805	1	0.600	0.724	1	0.653	0.888
9 Urinary incontinence	0.742	0.855	0	0.552	0.632	2	0.740	0.886
10 Incomplete emptying	0.645	0.950	0	0.467	0.571	1	0.597	0.889
11 Weak stream of urine	1.129	0.957	0	1.167	0.910	1	0.677	0.886
12 Urinary frequency	1.032	0.912	0	0.900	0.662	1	0.428	0.886
13 Nocturia	1.710	0.902	0	1.621	0.942	2	0.653	0.891
14 Lightheadedness (standing up)	1.000	1.095	0	0.742	0.815	0	0.663	0.888
15 Lightheadedness (standing for some time)	0.774	0.921	0	0.633	0.809	1	0.803	0.888
16 Syncope	0.000	0.000	0	0.000	0.000	0	*	0.896
17 Hyperhidrosis (day)	0.452	0.723	0	0.548	0.810	0	0.199	0.891
18 Hyperhidrosis (night)	0.433	0.728	1	0.323	0.653	0	0.369	0.892
19 Oversensitive to bright light	0.419	0.620	0	0.355	0.551	0	0.624	0.890
20 Cold intolerance	0.387	0.615	0	0.267	0.521	1	0.392	0.896
21 Heat intolerance	0.484	0.677	0	0.516	0.769	0	0.222	0.890
22 Erection problem	1.571	1.134	8	1.667	1.211	9	0.942	0.883
23 Ejaculation problem	1.600	1.517	10	2.000	1.414	11	1.000	0.884
24 Vaginal lubrication	0.000	0.000	12	0.000	0.000	11	*	0.896
25 Problems with orgasm	0.250	0.500	12	0.250	0.500	12	1.000	0.888
Total	15.677	7.208	45	13.580	6.642	53	0.644	0.877
Gastrointestinal	5.065	3.463	1	4.548	3.139	0	0.625	0.882
Urinary	6.032	3.755	1	5.065	3.010	8	0.494	0.883
Cardiovascular	1.774	1.944	0	1.355	1.539	1	0.800	0.887
Thermo	1.742	1.483	0	1.645	1.836	1	0.089	0.888
Pupillomotor	0.419	0.620	1	0.355	0.551	0	0.624	0.890
Sexual function, male	2.714	2.563	18	3.000	2.683	20	0.988	0.883
Sexual function, female	0.250	0.500	24	0.200	0.447	23	1.000	0.888

Items 22 and 23 were intended only for men, and items 24 and 25 were intended only for women.

Abbreviations: MA, Missing answers, SD, standard deviation, ICC: intraclass coefficient.

*The ICCs of items 16 and 24 could not be calculated because their variances were zero.

D. 前方視的 MSA スケール比較検討

本研究では当初 87 名の MSA 患者を登録したが、2 名は診断不適合のために除外した。1 回目の評価は 85 名(男性 38 名/女性 47 名、平均年齢 63.8 ± 8.3 歳[41-82 歳])で行い、6 ヶ月後の 2 回目の評価は 16 名の患者が未受診であったため 69 名で行った。さらに 6 ヶ月後の 3 回目までに、3 名の患者が死亡し、3 名の患者は未受診で、63 名にて評価を行った(Figure 3)。1 回目と 2 回目の評価の間隔は平均 184.5 ± 13.1 日で、1 回目と 3 回目の間隔は平均 363.8 ± 14.9 日であった。

患者背景は Table 5 に示すように、MSA-P が 25 名(29.4%)、MSA-C が 60 名(70.6%)であった。初発症状は、MSA-P では上肢機能障害が多く、MSA-C では歩行障害が多かった。初回評価時点での内服薬として、MSA-P では L-Dopa が最も多く、MSA-C ではタリチレリンが最も多かった。また、UMSARS part 1 と part 2 の合計点は MSA-P において有意に高値であった。罹病期間は 2-3 年が多く、発症年齢は 60 歳代が最も多い分布であった(Figure 4)。

各スケール素点の比較を Barthel index を参考値として、Figure 5 に示す。時間の経過に従って、UMSARS part 1、part 2、part 4、SARA、MSA-QoL では点数が上昇し、BBS と Barthel index では点数が低下している。これらは MSA の自然歴を反映している。また、UMSARS part 2、part 4、SARA、BBS、MSA-QoL、Barthel index は 12 ヶ月間で統計学的に有意な点数変化を示したが、Wilcoxon 順位検定ではどのスケールが最も鋭敏な変化を示したかどうかを特定することはできなかった。Jonckheere-Terpstra 検定も行ってみたが、これも同様の結果であった。

UMSARS part 1、part 2、part 4、SARA、BBS、MSA-QoL、Barthel index は罹病期間と相関しており(Table 6)、各スケール間にも有意な相関を認めた。

Figure 6A では各スケール合計点の SRM を示す。6 ヶ月では UMSARS part 4 の SRM が最も大きく、12 ヶ月間では SARA の SRM が最も大きかった。日常生活動作 activity of daily living (ADL) が保たれている患者(UMSARS part 4 ≤ 3 、つまり歩行可能な患者)に限定してみると UMSARS part 2、part 4、SARA、BBS の SRM は同様に大きく、BBS が最も変化していた。しかしながら、ADL の悪い患者においては UMSARS part 4 の SRM は小さく、SARA と UMSARS part 2 の SRM は大きかった。このような患者においては UMSARS part 4 はあまり変化しないことが分かった(Table 7)。BBS の SRM と発症年齢は Spearman 順位検定にて有意な相関を認めた($\rho = 0.26$, $p = 0.03$)。

層別解析でも上記と同様の結果が示された。Figure 6B、6C、6D は SRM の大きなスケールのみを提示した。各スケールの SRM は性別による差はなく、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。

それぞれのスケールを構成する項目毎に詳細な SRM を算出して分析したところ、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 8 つ(Table

8; SARA1: 歩行、BBS5: 移乗、UMSARS part 2-8: 指タップ、UMSARS part 1-3: 書字、BBS7: 支持なし閉脚立位、BBS10: 肩越しの振り返り、BBS11: 360°の方向転換、UMSARS part 2-13: 姿勢反射障害)から構成される Pilot スケール(便宜上、Simple MSA Scale: SiMSAS とする)を用いて SRM を計算すると、さらに大きな SRM を示した。合計点の SRM は 6 ヶ月で 0.990、12 ヶ月では 1.285 と既存のどのスケールよりも高値であった (Figure 6E)。この結果は ADL の保たれている患者においては明らかであった。なお、この SiMSAS は今回使用した既存のスケールと良好な相関を認めた。さらに、治療効果の確認に必要なサンプルサイズを計算してみると、80%の検出力のもと 20%の治療効果を確認するために 220 名が必要であると算出された。これは UMSARS を用いて算出された先行研究のサンプルサイズ($n = 455$)よりも小さく¹⁸、本研究の UMSARS part 2 を用いた場合のサンプルサイズ($n = 314$)よりも小さかった (Figure 7)。

Figure 3

The flow chart of this study

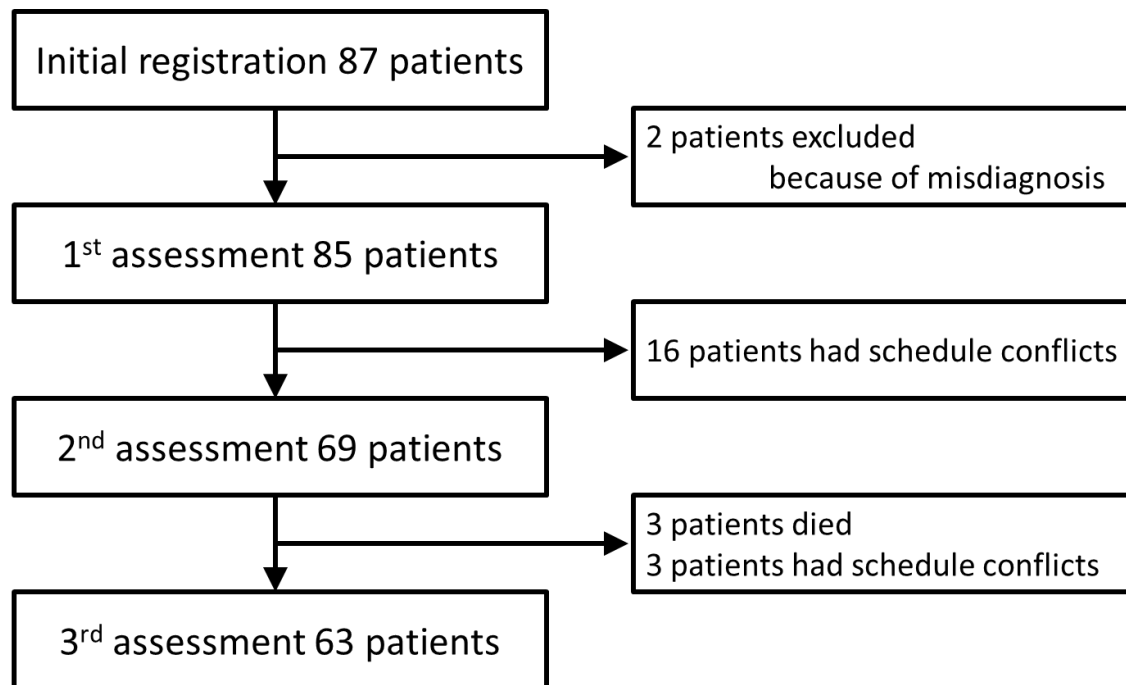


Table 5

Demographic data of the patients at the first evaluation

	Total	MSA-P	MSA-C	p value
Patients (n)	85	25	60	
Gender, female (%)	47 (55)	11 (44)	36 (60)	0.2325*
Onset age, years, mean $\pm$ SD	60.0 $\pm$ 8.3	60.8 $\pm$ 6.7	59.7 $\pm$ 9.0	0.9192**
Disease duration, months, mean $\pm$ SD	45.5 $\pm$ 29.3	52.3 $\pm$ 32.6	42.7 $\pm$ 27.8	0.1994**
Probable MSA (n)	82	25	57	0.5520*
Initial symptoms (include overlap)				
Dysarthria	9	2	7	0.6251*
upper extremity disturbance	13	7	6	0.0375*
gait disturbance	65	14	51	0.0044*
autonomic disturbance	6	3	3	0.2583*
Treatment (include overlap)				
L-dopa	24	19	5	< 0.0001*
Taltirelin	61	14	47	0.0389*
Vasopressors	9	2	7	0.6641*
Gastrostomy, n	3	1	2	0.8664*
Tracheostomy, n	2	1	1	0.4995*
Scale scores, mean $\pm$ SD				
UMSARS part 1	20.4 $\pm$ 9.5	24.0 $\pm$ 8.6	17.8 $\pm$ 8.6	0.0197**
UMSARS part 2	20.9 $\pm$ 9.6	24.4 $\pm$ 9.0	18.1 $\pm$ 8.3	0.0208**
UMSARS part 3 (systolic decrease)	18.5 $\pm$ 16.1	17.5 $\pm$ 14.8	18.1 $\pm$ 18.1	0.7212**
UMSARS part 3 (diastolic decrease)	6.1 $\pm$ 11.0	7.4 $\pm$ 12.2	4.2 $\pm$ 10.6	0.4292**
UMSARS part 4	2.9 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.0	2.7 $\pm$ 1.1	0.6793**
SARA	18.4 $\pm$ 7.2	17.0 $\pm$ 7.5	17.9 $\pm$ 6.7	0.4430**
BBS	26.9 $\pm$ 17.3	27.5 $\pm$ 15.5	28.3 $\pm$ 17.1	0.9270**
MSA-QoL	56.2 $\pm$ 33.6	56.4 $\pm$ 29.8	51.7 $\pm$ 35.8	0.3157**
SCOPA-AUT	14.6 $\pm$ 7.4	17.5 $\pm$ 9.9	13.3 $\pm$ 6.2	0.1323**
Barthel index	68.9 $\pm$ 28.3	62.9 $\pm$ 27.5	75.7 $\pm$ 24.6	0.1040**

Total n = 85, * Fisher's exact test and **Wilcoxon's rank test

Figure 4
Age of onset and disease duration distribution of patients

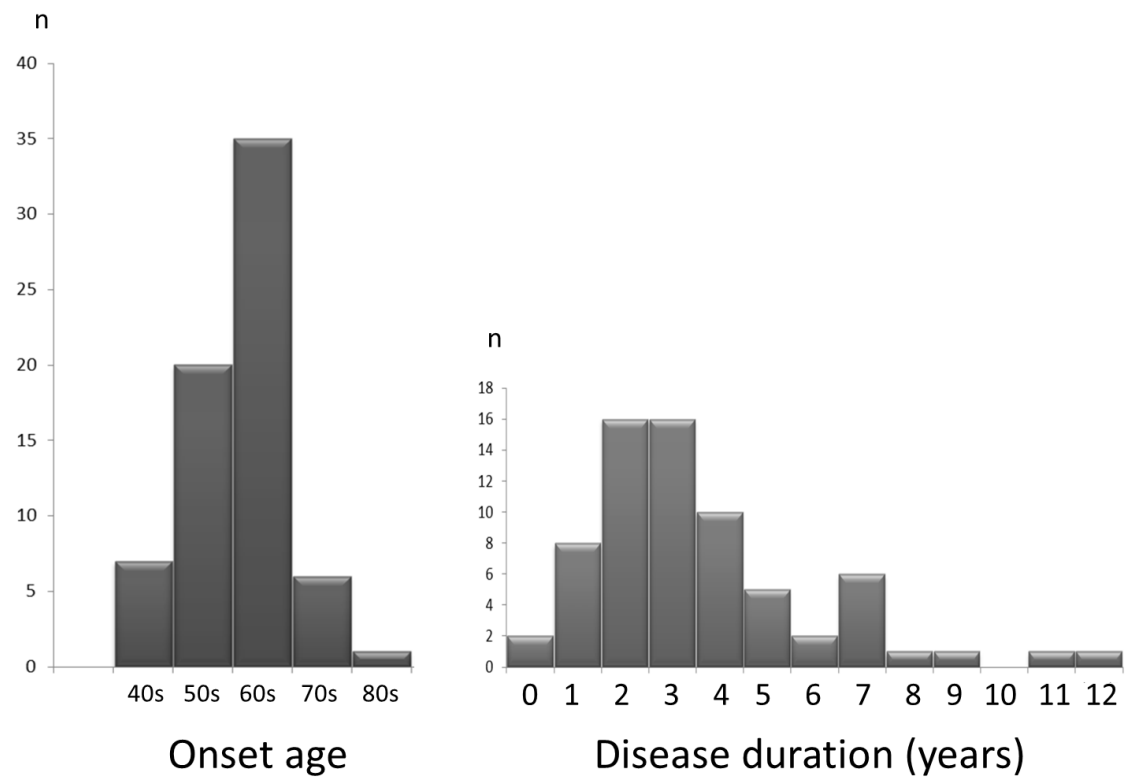
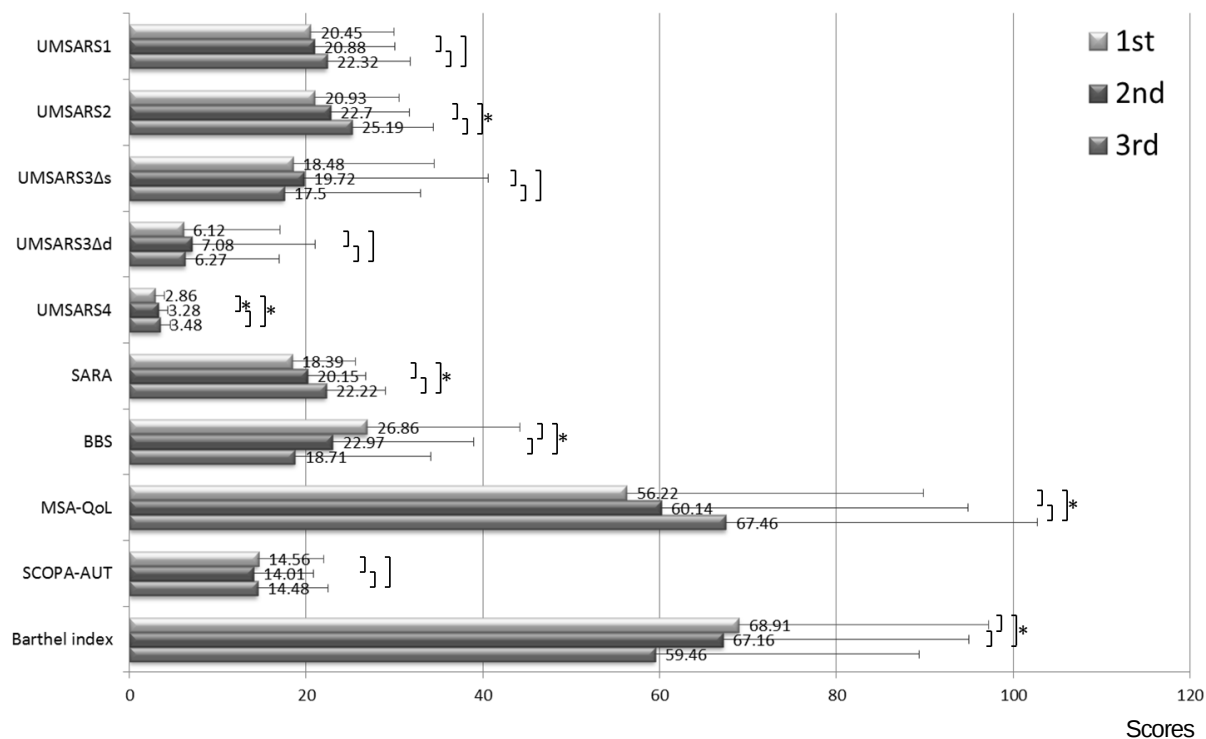


Figure 5

A comparison of raw scores revealing time-depend of worsening disease across most scales



* $p < 0.05$, Wilcoxon's rank test and Jonckheere-Terpstra trend test

Table 6

The correlation between disease duration and each scale score

Scales	First assessment	Second assessment	Third assessment
UMSARS part 1	$\rho = 0.4883$ $p < 0.0001^*$	$\rho = 0.3245$ $p = 0.0065^*$	$\rho = 0.3406$ $p = 0.0063^*$
UMSARS part 2	$\rho = 0.5067$ $p < 0.0001^*$	$\rho = 0.3817$ $p = 0.0012^*$	$\rho = 0.3408$ $p = 0.0063^*$
UMSARS part 3 (systolic decrease)	$\rho = 0.0517$ $p = 0.6447$	$\rho = -0.0232$ $p = 0.8555$	$\rho = -0.0162$ $p = 0.9057$
UMSARS part 3 (diastolic decrease)	$\rho = 0.0707$ $p = 0.5278$	$\rho = 0.0855$ $p = 0.5015$	$\rho = 0.1183$ $p = 0.3850$
UMSARS part 4	$\rho = 0.4216$ $p < 0.0001^*$	$\rho = 0.3275$ $p = 0.0060^*$	$\rho = 0.3901$ $p = 0.0016^*$
SARA	$\rho = 0.4279$ $p < 0.0001^*$	$\rho = 0.3486$ $p = 0.0033^*$	$\rho = 0.3242$ $p = 0.0095^*$
BBS	$\rho = -0.5616$ $p < 0.0001^*$	$\rho = -0.4991$ $p < 0.0001^*$	$\rho = -0.4299$ $p = 0.0004^*$
MSA-QoL	$\rho = 0.3112$ $p = 0.0037^*$	$\rho = 0.2237$ $p = 0.0647$	$\rho = 0.2037$ $p = 0.1094$
SCOPA-AUT	$\rho = -0.0179$ $p = 0.8715$	$\rho = -0.0915$ $p = 0.4546$	$\rho = -0.0833$ $p = 0.5164$
Barthel index	$\rho = -0.5285$ $p < 0.0001^*$	$\rho = -0.3958$ $p = 0.0021^*$	$\rho = -0.4145$ $p = 0.0015^*$

 ρ : Spearman's rank coefficients, *: $p < 0.05$

Figure 6

SRMs of total scores of each scale

A: SRMs of all patients. B: SRMs of MSA-P and MSA-C. C: SRMs of the group with disease duration less than four years and over four years. D: SRMs of the group with onset age less than 62 years and over 62 years. E: SRMs of a pilot scale consisting of higher SRM items. SRM6: SRM at six months, SRM12: SRM at twelve months.

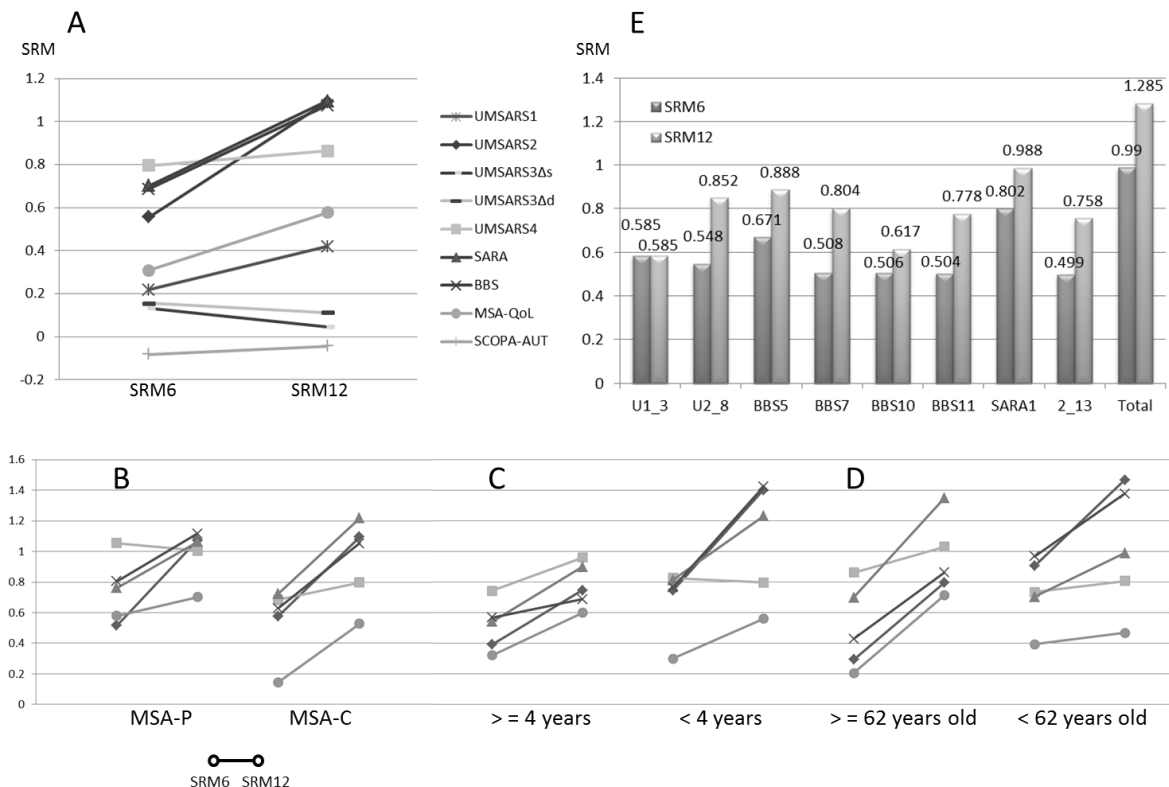


Table 7

SRMs of each scale for all patients, Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) Part 4 ≤ 3 , UMSARS Part 4 ≤ 2 and UMSARS Part 4 ≥ 4 .

n	SRM6	UMSARS		UMSARS		UMSARS Part 4	SARA	BBS	MSA-QoL	SCOPA-AUT
		UMSARS	UMSARS	Part 3	Part 3					
		Part 1	Part 2	(systolic decrease)	(diastolic decrease)					
69	All patients	0.218	0.557	0.133	0.155	0.796	0.702	0.688	0.309	-0.082
49	UMSARS Part 4 ≤ 3	0.171	0.551	0.182	0.120	1.120	0.677	0.699	0.336	-0.158
29	UMSARS Part 4 ≤ 2	0.510	0.437	0.252	0.134	0.800	0.762	0.880	0.402	-0.113
20	UMSARS Part 4 ≥ 4	0.301	0.586	-0.057	0.358	0.181	0.746	0.643	0.245	0.092

n	SRM12	UMSARS		UMSARS		UMSARS Part 4	SARA	BBS	MSA-QoL	SCOPA-AUT
		UMSARS	UMSARS	Part 3	Part 3					
		Part 1	Part 2	(systolic decrease)	(diastolic decrease)					
63	All patients	0.419	1.092	0.046	0.112	0.863	1.096	1.074	0.577	-0.044
46	UMSARS Part 4 ≤ 3	0.380	1.073	0.039	-0.037	1.125	1.043	1.199	0.577	-0.090
26	UMSARS Part 4 ≤ 2	0.462	0.971	0.047	-0.148	0.875	1.081	1.361	0.536	-0.039
17	UMSARS Part 4 ≥ 4	0.511	1.117	0.060	0.451	0.313	1.259	0.802	0.596	0.104

SRM	Largest	
	Second	
	Third	
	Fourth	

Table 8

Items of symptom assessment scales with higher SRMs (Simple MSA Scale)

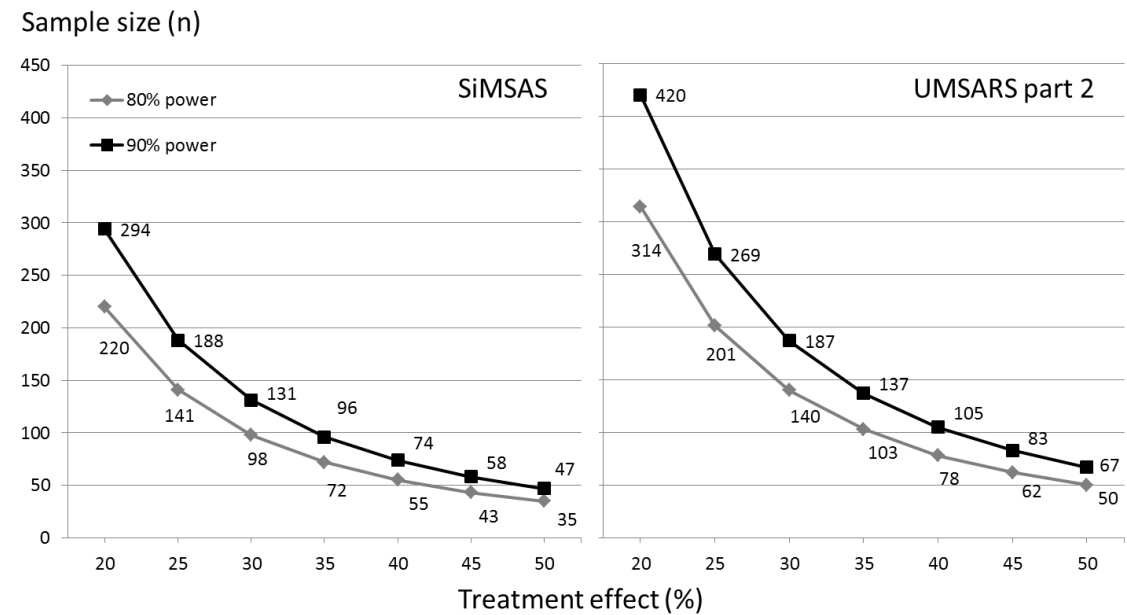
1	Gait (from SARA 1)
	Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heel-to-toe) without support. 0. Normal, no difficulties in walking, turning, or walking tandem (up to one misstep allowed) 1. Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2. Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3. Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4. Marked staggering, intermittent support of the wall required 5. Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6. Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7. Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8. Unable to walk, even if supported
2	Transfers (from BBS 5)
	Arrange chairs(s) for a pivot transfer. Ask subject to transfer one way toward a seat with armrests and one way toward a seat without armrests. Two chairs (one with and one without armrests) or a bed and a chair may be used. 0. Able to transfer safely with minor use of hands 1. Able to transfer safely definite need of hands 2. Able to transfer with verbal cueing and/or supervision 3. Needs one person to assist 4. Needs two people to assist or supervise to be safe
3	Finger tap (from UMSARS Part 2-8)
	Patient taps thumb with index finger in rapid succession with widest amplitude possible, with each hand for at least 15 to 20 seconds. Rate the worst affected limb. Note that impaired performance on this task can be caused by bradykinesia and/or cerebellar incoordination. Rate functional performance regardless of underlying motor disorder. 0. Normal. 1. Mildly impaired. 2. Moderately impaired. 3. Severely impaired. 4. Can barely perform the task.
4	Handwriting (from UMSARS Part 1-3)
	0. Normal 1. Mildly impaired (all words are legible). 2. Moderately impaired (up to half of the words are illegible). 3. Markedly impaired (the majority of words are illegible). 4. Unable to write.

5	Standing unsupported with feet together (from BBS 7)
	Place your feet together and stand without holding
	0. able to place feet together independently and stand 1 minute safely
	1. able to place feet together independently and stand for 1 minute with supervision
	2. able to place feet together independently but unable to hold for 30 seconds
	3. needs help to attain position but able to stand 15 seconds feet together
	4. needs help to attain position and unable to hold for 15 seconds
6	Turning to look behind over left and right shoulders while standing (from BBS 10)
	Turn to look directly behind you over toward left shoulder. Repeat to the right. Examiner may pick an object to look at directly behind the subject to encourage a better twist turn.
	0. looks behind from both sides and weight shifts well
	1. looks behind one side only other side shows less weight shift
	2. turns sideways only but maintains balance
	3. needs supervision when turning
	4. needs assist to keep from losing balance or falling
7	Turn 360 degrees (from BBS 11)
	Turn completely around in a full circle. Pause. Then turn a full circle in the other direction.
	0. able to turn 360 degrees safely in 4 seconds or less
	1. able to turn 360 degrees safely one side only in 4 seconds or less
	2. able to turn 360 degrees safely but slowly
	3. needs close supervision or verbal cueing
	4. needs assistance while turning
8	Body sway (from UMSARS part 2-13)
	Rate spontaneous body sway and response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulder while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient has to be warned.
	0. Normal.
	1. Slight body sway and/or retropulsion with unaided recovery.
	2. Moderate body sway and/or deficient postural response; might fall if not caught by examiner.
	3. Severe body sway. Very unstable. Tends to lose balance spontaneously.
	4. Unable to stand without assistance.

Figure 7

The result of sample size calculations

Required number (per group) of participants needed to show treatment effect based on 80% and 90% detectability by Simple Multiple System Atrophy Scale (SiMSAS) [left] and Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) part 2 [right].



考察

A. 後方視的評価

後方視的な調査では、UMSARS や SARA 等の異なるスケールを比較する際に、%表示のスコア変化や18例という症例数では有意差がつかないという点が判明した。このため、主要研究にあたる前方視的調査においては、effect size を考慮してスコア変化を適切に評価できるような指標を採用するとともに、評価症例数をさらに増やして検討する必要があると考えられた。

B. BBS 日本語版の信頼性の検討

BBS 日本語版の合計点については、ICC と Cronbach の α 係数ともに高値であった。このことは良好なテスト・リテスト信頼性および内的整合性を示している。BBS 日本語版を構成するほとんどの項目でも ICC は高値であり、Cronbach の α 係数は全項目で高値を示した。この結果は他言語版の BBS の評価と合致するものであった^{37, 38, 39, 40, 41}。

これまで BBS は、主に高齢者、脳卒中や整形外科的疾患のバランス評価に用いられてきた。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。なお、本研究が既報と異なる点は、全対象者が入院患者であったことである。既報と比べて ADL は低かったかもしれないが、本研究の BBS 評点やその得点分布は既報と同等であった^{37, 38, 39, 40, 41}。

項目 3 について、ほぼ全員が 4 点つまり安全に坐位を維持することができたため、誤差が分散よりも大きくなってしまい、ICC がマイナスになった。ICC は通常 0 から 1 の値をとるので、項目 3 の正しい ICC 値は算出できなかった。項目 3 は全員が 4 点であった既報もあり^{28, 39, 40}、多くの被検者では差がつきづらい性質を持った項目であると考えられた。

項目 1 と 3 と 5 は ICC が低値であったが、これらの項目の平均点は 3.5 以上であった。このように ICC が低く、Cronbach の α 係数が高い項目は少数であったが、5 段階スケールの構造的な問題に由来するといえる。多くの項目で評価者間の評点がほぼ同じであった場合、少数の項目であっても評点の差異がみられるときには、ICC が低く、Cronbach の α 係数が大きいという現象が生じる。

BBS は有用なスケールではあるが、改善の余地はある。評価者間および評価者内 ICC が 0.8 以上と高い項目は BBS の後半に多い。これらの動作は比較的難しい内容が含まれている。難易度の高い動作は被検者を選び分ける際には役に立つ。これまでに簡易型 BBS を考案する試みがなされたことがあるが^{42, 43}、これには Table 3 で示した ICC

の高い項目が複数入っている。このことは、ICC が簡易型 BBS を検討する際に役に立つということを示している。

C. SCOPA-AUT 日本語版の信頼性の検討

本研究では多様な神経疾患患者を含めて評価を行ったが、パーキンソン病を対象に行われた既報と同様の結果が得られた。SCOPA-AUT はもともとパーキンソン病の自律神経障害を評価するために開発されたものであるが、他の神経疾患患者における自律神経障害を評価する際にも役に立つことが示された。また既報では SCOPA-AUT がアジアのパーキンソン病患者の評価に有用であったことが報告されている⁴⁴が、本研究ではアジアのパーキンソン病および他の神経疾患の評価で有用であることが示された。

Cronbach の α 係数は SCOPA-AUT 日本語版の合計点および全項目で高値であり、高い内的整合性が確認された。なお、有効回答率の低い項目 (項目 22、23、24、25) を除いても、同様に Cronbach の α 係数は高値であった。このことは、有効回答率の低い 4 項目が SCOPA-AUT 全体に及ぼす影響が少なかったことを表している。しかしながら、多くの項目の ICC は中等度で、SCOPA-AUT 日本語版のテスト再テスト信頼性は “substantial” の判定であった (9 頁の記載を参照)。これは既報の ICC (0.71-0.87) に近い結果であった^{23,45}。

体温調節機能障害に関わる項目の ICC は低値であったが、これは評価の行われた時期がちょうど季節の移行時期であったため、気温の感じ方の個人差として反映されてしまったと思われる。このような内容の調査を行う際には施行時期についても考慮する必要があると考えられた。

なお、項目 22、23、25 は有効回答率の低さが ICC 高値に影響したと予想された。

ICC 低値は既報に比べて背景疾患のバラツキが大きかった点が影響したとも考えられる。MSA を対象にした調査³¹では、パーキンソン病のみを対象とした場合よりも多様性があったと考えられるが、そのような場合においても自律神経症状のスクリーニングの役割を果たすには適していると考えられる。

本研究の SCOPA-AUT 合計点は 1 回目が 13.580、2 回目が 15.677 であった。これは既報 (英語版、ポルトガル語版を含む) の 18.8-23.0 よりも低値であった。項目 16 については全員の評点が 0 点、つまり最近 6 ヶ月間に失神をきたした患者はいなかった、ということを示している。すなわち、本研究の対象は既報と比べて比較的自律神経障害の程度が軽度であったことが示唆される。

また性機能障害の部分を除いては無効回答は少なかった。この傾向も既報と合致する。本研究では回答の空欄は 0.4 から 0.8% であり、評点の対象外である無効回答は全体で 5.9 から 6.6% であった。既報では 0.8-1.0% である³¹。

一方、性機能障害の部分において無効回答は3分の2以上を占めた。ポルトガル語版では「当てはまらない」の回答は女性で56.9%、男性で10.6%⁴⁵であった。英語のSCOPA-AUT 原版では空欄が13%で、「当てはまらない」が50%であった²³。この原因としては、性行為のパートナー不在や羞恥心が影響したという見解が最も理にかなっている⁴⁵。本研究でも、無効回答を記載した患者の平均年齢は、有効回答を記載した患者よりも高齢であるということが判明しており、この見解を裏付ける結果になったといえる。また日本人の控えめな性格を表しているとも解釈できる。今後は性機能障害をより適切に評価できる方法の開発が望まれる。

本研究の限界としては、(i)自律神経障害を呈していない神経疾患群や非神経疾患群の対照群を設定できていなかった点、(ii)高度の認知機能障害は除外していたものの、Mini-Mental State Examination のようなテストは行っておらず、軽度認知機能障害患者が含まれている可能性は否定できない点、(iii)症例数が潤沢ではなかったため、疾患毎の詳細な分析が行えなかった点がある。より厳密な検討を行っていく際には、これらの点も考慮して研究立案していく必要があると考えられる。

D. 前方視的MSAスケール比較検討

本研究は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。観察期間が6ヶ月から12ヶ月と比較的短期間であったのは、実際の臨床試験を念頭に短期間でより大きな変化をきたすものの発見に重点を置いたためである。変化の程度を表す指標としてSRMを用いることの利点は、スコア合計点の異なる指標を並列で比較できることにある。大きなSRMは症状の変化・進行が速いことを意味する。治療介入の評価においては、大きなSRMが小さくなるということは当該の治療方法が効果的であるということを表す。このため、将来的にMSAに対する有効な治療方法が開発された際には、臨床試験においてSRMを用いて評価することは便利な手法になると考えられる。

本研究の患者背景を踏まえると、本研究対象群はアジアや日本におけるMSAを的確に反映した集団であったといえる^{6, 7, 46}。本研究患者は既報に比べてやや早期でADLが保たれている症例が多い一方、発症年齢はやや高齢であった。また本研究患者は標準的な治療を受けていた。

各スケールの素点を比較するのみでは、どのスケールが最も鋭敏なのかは明瞭ではなかった。しかしSRMを用いると、異なるスケールの変化の違いがより明確になった。SRMは6ヶ月間ではUMSARS part 4で最も大きく、12ヶ月間ではSARAで最も大きかった。USARS part 2やBBSのSRMも大きかった。これら4つのスケールは短期間で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、それぞれ MSA-C や罹病期間の長い群、発症年齢の高い群よりも SRM が大きかった。つまりこれらの群では症状の進行がより速いということが示唆された。MSA-P は比較的予後不良で早期 MSA の症状変化は速いということはこれまでも報告されてはいるが^{5, 6}、若年発症の MSA の症状変化が高齢発症例より進行が速い点は今回が初めての報告である。なお、この傾向は ADL の保たれている群に限定しても同様のことがいえた。

こういった点は、比較的早期の歩行可能な ADL の患者をリクルートすることが臨床試験において重要であるということを再確認している。そして、MSA 症状評価においては起立や歩行といったところが注目点となる。一方、UMSARS part 4 のような ADL を直接反映するような指標は天井効果を示している。その点では、UMSARS part 2 や SARA に含まれる手の巧緻運動障害のような項目は ADL の悪い群においても評価できるポイントとなる。

UMSARS part 3 と part 4 を除いて各指標は複数の項目で構成されているため、SRM はそれぞれの項目の相殺が影響した可能性もあった。このため、スケールを構成する各項目において別々に SRM を検討した。その結果、起立歩行や手の巧緻運動に関わる項目の SRM が大きく、これらの項目は MSA の自然歴の中でも変化の速い症状に相当するものと考えられた。またこれらはともに小脳失調症状とパーキンソン症状と双方の影響を受ける内容とも考えられた。運動失調性歩行は下オリーブ核、橋核、小脳皮質のプルキンエ細胞層の障害に由来し、姿勢反射障害や動作緩慢は黒質線条体系の障害に起因しているといえる。手の巧緻運動障害はオリーブ橋小脳系と黒質線条体系と両方の障害から発生する。この病態機序は MSA の病理学的変化にも対応する内容である。

運動失調症状とパーキンソン症状と自律神経障害を網羅的に評価できるスケールは重要ではあるが、その一方で症状の変化を鋭敏にとらえることのできる指標も有用である。SRM の大きな 8 項目を抽出して考案した簡易型スケールを評価してみると、合計点の SRM は 6 ヶ月間では 0.990、12 ヶ月間では 1.285 であり、本研究で用いた既存のどのスケールの SRM よりも高値であった。このことは、本簡易型スケール (SiMSAS) が MSA の症状変化を最も鋭敏にとらえることにおいて優れている、ということを示している。これまで行われてきた MSA に対してミノサイクリン⁴⁷やリファンピシン⁴⁸を用いた治験では有効性が示されていなかったが、サンプルサイズや評価尺度、エンドポイントなど治験デザインの問題も指摘されていた。SiMSAS を用いれば、上記の過去の治験の結果も違ったものになっていたかもしれない。また手の巧緻運動障害や起立歩行といった症状の進行を食い止め、改善させるということは、ADL の改善につながる。SiMSAS はこれらの症状を評価することができ、MSA 患者に有用な内容だといえる。SiMSAS は既存の主なスケールと相関するため、評価に時間のかかる複雑なスケールを

この新しい簡便なスケールで代用して評価することもできると考えられる。今後は SiMSAS の妥当性や信頼性を評価したい。

UMSARS part 1 のような問診や MSA-QoL、SCOPA-AUT といった自己記入式質問票は、実質の診察時間の節約になり、自覚症状のスクリーニングには適していると考えられる。しかしこれらのスケールの SRM は低値であることから、MSA 症状の変化を的確に捉えることには向いていないといえる。また SCOPA-AUT に関しては、排尿障害が進んで間欠導尿または留置カテーテルの状態になると、該当する箇所の評点ができなくなり、SCOPA-AUT の点数自体は低下してしまう。このような場合には、SCOPA-AUT は特に進行期の自律神経障害を過小評価することとなり、症状の変化を正確に評価できないことを示している。

自律神経障害は MSA の自然歴において大変重要な部分を占めるが、これらにかかわる SRM は低値である。既存のスケールでは自律神経障害の進行を的確に捉えることができていない。他の客観的な神経生理学的指標や画像検査等も含めて、MSA の自律神経障害評価を見直す必要がある。MSA の突然死の原因となりうる声帯運動障害や睡眠時無呼吸についても、既存のスケールでは重視されていない。UMSARS のような網羅的なスケールを改訂する際には、これらの要素についても考慮することが望まれる。

本研究の限界点としては、(i)MSA の診断は臨床的なものであり、病理学的に確定されたものではない点、(ii)発症年齢や罹病期間を一致させることは難しかったため、スケール点数や SRM 評価の時点がさまざまである点、(iii)欧米の研究とは異なり MSA-P が少ないため既報との比較には注意が必要で、また MSA-P のみを解析するには症例数が少ない点、(iv)臨床症状評価スケールは天井効果を示し、病期を通して一定に変化するような指標はいまだに開発されていない、といった点がある。

既存のスケールが有用であるのは、介助歩行可能レベルまでであり、車椅子レベル以上では症状の変化は反映されづらい。また一方で MSA の早期診断は未だに困難である。本研究を踏まえ、今後の MSA 研究においては、MSA 早期診断のバイオマーカーを見出すことに加えて、特に発症早期に適した評価項目に注目して既存の症状評価スケールを見直す必要がある。

総括および結論

A. 後方視的評価

MSA 患者の評価において、UMSARS や SARA、Barthel index は 1 年間でスコア変化を認めたが、どの指標が最も鋭敏であるかは少人数の検討では明らかにできなかった。

B. BBS 日本語版の信頼性の検討

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も有用な指標だといえる。

C. SCOPA-AUT 日本語版の信頼性の検討

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。SCOPA-AUT 日本語版は多様な集団の症状スクリーニングに適している。ただし、性機能障害において高い回答率を得るのは難しかった。

D. 前方視的 MSA スケール比較検討

UMSARS part 2 や part 4、SARA、BBS は MSA の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は SRM が大きく、これらの内容を評価することが 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る。

謝辞

本論文を終えるにあたり、研究の機会を与えていただき、ご指導・ご鞭撻をいただきました北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野教授 佐々木秀直先生、同准教授 矢部一郎先生に深謝申し上げます。

また、本研究の統計解析をご指導いただきました北海道大学病院高度先進医療支援センター(現 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻生物統計学分野准教授) 大庭幸治先生、本研究の実施に際して多大なご協力をいただきました市立函館病院神経内科 丸尾泰則先生、同 上床 尚先生、旭川赤十字病院神経内科 吉田一人先生、同 浦 茂久先生、同 黒島研美先生、釧路労災病院神経内科 津坂和文先生、同 白井慎一先生、帯広厚生病院神経内科 保前英希先生、同 堀内一宏先生、北祐会神経内科病院 武井麻子先生、同 濱田晋輔先生、市立札幌病院神経内科 水戸泰紀先生、同 矢口裕章先生、北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野 加納崇裕先生、同 廣谷 真先生、同 佐久嶋 研先生、同 高橋育子先生、本研究にご協力いただきました患者・家族の方々に心から感謝いたします。

引用文献

- 1 Quinn, N. Multiple system atrophy—the nature of the beast. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. Suppl*, 78–89 (1989).
- 2 Graham, J. G. & Oppenheimer, D. R. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 32*, 28–34 (1969).
- 3 Papp, M. I., Kahn, J. E. & Lantos, P. L. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J. Neurol. Sci. 94*, 79–100 (1989).
- 4 Wakabayashi, K., Yoshimoto, M., Tsuji, S. & Takahashi, H. Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci. Lett. 249*, 180–182 (1998).
- 5 Wenning, G. K. *et al.* The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet. Neurol. 12*, 264–274 (2013).
- 6 Watanabe, H. *et al.* Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain 125*, 1070–1083 (2002).
- 7 Yabe, I. *et al.* MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J. Neurol. Sci. 249*, 115–121 (2006).
- 8 Gilman, S. *et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology 71*, 670–676 (2008).
- 9 Orosz, F. *et al.* TPPP/p25: from unfolded protein to misfolding disease: prediction and experiments. *Biol. Cell. 96*, 701–711 (2004).
- 10 Kaufman, E. *et al.* Proinflammatory cytokines are elevated in serum of patients with multiple system atrophy. *PLoS One 8*, e62354 (2013).
- 11 Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med. 369*, 233–244 (2013).
- 12 Ahmed, Z. *et al.* The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol. 38*, 4–24 (2012).
- 13 Ozawa, T. *et al.* Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy. *Mov. Disord. 27*, 919–921 (2012).
- 14 Novak, P. *et al.* Treatment of multiple system atrophy using intravenous

- immunoglobulin. *BMC Neurol.* **12**, 131 (2012).
- 15 Lee, P. H. *et al.* A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann. Neurol.* **72**, 32–40 (2012).
 - 16 Luo, Y. *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells from skin fibroblasts of a patient with olivopontocerebellar atrophy. *Tohoku. J. Exp. Med.* **226**, 151–159 (2012).
 - 17 Shrivastava, A. The hot cross bun sign. *Radiology* **245**, 606–607 (2007).
 - 18 May, S. *et al.* Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov. Disord.* **22**, 2371–2377 (2007).
 - 19 Wenning, G. K. *et al.* Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov. Disord.* **19**, 1391–1402 (2004).
 - 20 Fahn, S., Elton, R. I., and members of the UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In, *Recent developments in Parkinson's disease*. (Fahn, S., Marsden, C. D., Calne, D. B., Goldstein, M. eds.), *Macmillan Healthcare Information, Florham Park, NJ*, 1987, pp.153–163, pp.293–304.
 - 21 Schmitz-Hubsch, T. *et al.* Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* **66**, 1717–1720 (2006).
 - 22 Schrag, A. *et al.* Measuring health-related quality of life in MSA: the MSA-QoL. *Mov. Disord.* **22**, 2332–2338 (2007).
 - 23 Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M. & Van Hilten, J. J. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov. Disord.* **19**, 1306–1312 (2004).
 - 24 Payan, C. A. *et al.* Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validation of the NNIPPS—Parkinson Plus Scale. *PLoS One* **6**, e22293 (2011).
 - 25 Trouillas, P. *et al.* International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J. Neurol. Sci.* **145**, 205–211 (1997).
 - 26 Suarez, G. A. *et al.* The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* **52**, 523–528 (1999).
 - 27 Geser, F. *et al.* The European Multiple System Atrophy–Study Group (EMSA-SG). *J. Neural. Transm.* **112**, 1677–1686 (2005).
 - 28 Berg, K. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an

- instrument. *Physiother. Can.* **41**, 304-311 (1989).
- 29 Qutubuddin, A. A. *et al.* Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease: a key to rehabilitation evaluation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **86**, 789-792 (2005).
- 30 Meissner, W. G. *et al.* Assessment of quality of life with the multiple system atrophy health-related quality of life scale. *Mov. Disord.* **27**, 1574-1577 (2012).
- 31 Damon-Perriere, N. *et al.* Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: relation to UMSARS scores and progression over time. *Parkinsonism. Relat. Disord.* **18**, 612-615 (2012).
- 32 Liang, M. H., Fossel, A. H. & Larson, M. G. Comparisons of five health status instruments for orthopedic evaluation. *Med. Care.* **28**, 632-642 (1990).
- 33 Shumway-Cook, A., 田中繁・高橋明 監訳. モーターコントロール原著第3版 運動制御の理論から臨床実践へ. 医歯薬出版, 東京, 2009, pp.265-267.
- 34 Landis, J. R. & Koch, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* **33**, 159-174 (1977).
- 35 Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, 1988, pp.20-26.
- 36 Jonckheere, A. R. A distribution-free k-sample test against ordered alternatives. *Biometrika* **41**, 133-145 (1954).
- 37 Berg, K., Wood-Dauphinee, S. & Williams, J. I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand. J. Rehabil. Med.* **27**, 27-36 (1995).
- 38 Scalzo, P. L. *et al.* Validation of the Brazilian version of the Berg balance scale for patients with Parkinson's disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* **67**, 831-835 (2009).
- 39 Azad, A., Taghizadeh, G. & Khaneghini, A. Assessments of the reliability of the Iranian version of the Berg Balance Scale in patients with multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Taiwan.* **20**, 22-28 (2011).
- 40 Halsaa, K. E., Brovold, T., Graver, V., Sandvik, L. & Bergland, A. Assessments of interrater reliability and internal consistency of the Norwegian version of the Berg Balance Scale. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **88**, 94-98 (2007).
- 41 Sahin, F. *et al.* Reliability and validity of the Turkish version of the

- Berg Balance Scale. *J. Geriatr. Phys. Ther.* **31**, 32–37 (2008).
- 42 Waninge, A., van Wijck, R., Steenbergen, B. & van der Schans, C. P. Feasibility and reliability of the modified Berg Balance Scale in persons with severe intellectual and visual disabilities. *J. Intellect. Disabil. Res.* **55**, 292–301 (2011).
- 43 Chou, C. Y. *et al.* Developing a short form of the Berg Balance Scale for people with stroke. *Phys. Ther.* **86**, 195–204 (2006).
- 44 Oh, E. S., Lee, J. H., Seo, J. G., Sohn, E. H. & Lee, A. Y. Autonomic and cognitive functions in Parkinson’s disease (PD). *Arch. Gerontol. Geriatr.* **52**, 84–88 (2011).
- 45 Carod-Artal, F. J., Ribeiro Lda, S., Kummer, W. & Martinez-Martin, P. Psychometric properties of the SCOPA-AUT Brazilian Portuguese version. *Mov. Disord.* **25**, 205–212 (2010).
- 46 Jamora, R. D., Gupta, A., Tan, A. K. & Tan, L. C. Clinical characteristics of patients with multiple system atrophy in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* **34**, 553–557 (2005).
- 47 Dodel, R. *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).
- 48 Low, P. A. *et al.* Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet. Neurol.* **13**, 268–275 (2014).