



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	多系統萎縮症の臨床経過とリスク因子
Author(s)	市之川, 萌奈美
Description	配架番号 : 2973
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16880号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16880
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99725
Type	doctoral thesis
File Information	ICHINOKAWA_Monami.pdf, 全文



学位論文

多系統萎縮症の臨床経過とリスク因子

(Studies on the clinical features and risk factors
in Multiple System Atrophy)

2026 年 3 月

北海道大学

市之川 萌奈美

学位論文

多系統萎縮症の臨床経過とリスク因子

(Studies on the clinical features and risk factors
in Multiple System Atrophy)

2026 年 3 月

北海道大学

市之川 萌奈美

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
-----------------------	-----

要旨	3 頁
----------	-----

略語表	6 頁
-----------	-----

緒言	8 頁
----------	-----

1. HoRC-MSA 登録患者の経時的評価

方法	20 頁
----------	------

結果	23 頁
----------	------

考察	36 頁
----------	------

2. 各診断基準の有用性の検討

方法	40 頁
----------	------

結果	41 頁
----------	------

考察	56 頁
----------	------

3. 侵襲的治療と突然死リスク

方法	59 頁
----------	------

結果	62 頁
----------	------

考察	77 頁
----------	------

総括・結論	80 頁
-------------	------

謝辞	82 頁
利益相反.....	83 頁
引用文献	84 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Monami Tarisawa MD, Masaaki Matsushima MD, PhD, Akihiko Kudo MD, Ken Sakushima MD, PhD, Yasuhiro Kanatani MD, PhD, Naoki Nishimoto PhD, Jun Sawada MD, PhD, Takeshi Matsuoka MD, PhD, Shin Hisahara MD, PhD, Haruo Uesugi MD, PhD, Naoya Minami MD, PhD, Kazuya Sako MD, PhD, Asako Takei MD, PhD, Akiko Tamakoshi MD, PhD, Norihiro Sato MD, PhD, Hidenao Sasaki MD, PhD, Ichiro Yabe MD, PhD.

The Movement Disorder Society Criteria: Its Clinical Usefulness in Multiple System Atrophy

Internal Medicine, (21) 2903-2912, 2024.

2. Monami Tarisawa MD, Masaaki Matsushima MD, PhD, Akihiko Kudo MD, Ken Sakushima MD, PhD, Yasuhiro Kanatani MD, PhD, Naoki Nishimoto PhD, Jun Sawada MD, PhD, Takeshi Matsuoka MD, PhD, Shin Hisahara MD, PhD, Haruo Uesugi MD, PhD, Naoya Minami MD, PhD, Kazuya Sako MD, PhD, Asako Takei MD, PhD, Akiko Tamakoshi MD, PhD, Norihiro Sato MD, PhD, Ichiro Yabe MD, PhD.

Analysis of Trends and Risk Factors of Invasive Treatment Interventions in Multiple System Atrophy.

The Cerebellum, (24) 152, 2025.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 市之川 萌奈美, 松島 理明, 工藤 彰彦, 佐久嶋 研, 西本 尚樹, 澤田 潤, 松岡 健, 南 尚哉, 佐光 一也, 武井 麻子, 久原 真, 佐藤 典宏, 佐々木 秀直, 矢部 一郎

多系統萎縮症新診断基準の有用性の検討。

第 64 回日本神経学会学術大会, 幕張メッセ, 2023 年 5 月 31 日-6 月 3 日

2. Monami Tarisawa, Masaaki Matsushima, Akihiko Kudo, Ken Sakushima, Yasuhiro Kanatani, Naoki Nishimoto, Jun Sawada, Takeshi Matsuoka, Shin Hisahara, Haruo Uesugi, Naoya Minami MD, Kazuya Sako, Asako Takei, Akiko Tamakoshi, Norihiro Sato, Hidenao Sasaki, Ichiro Yabe.

Investigation of usefulness of new MSA diagnostic criteria

International Parkinson and Movement Disorder Society International Congress,
August 27-31, 2023, Copenhagen. Denmark

3. 市之川 萌奈美, 松島 理明, 工藤 彰彦, 佐久嶋 研, 西本 尚樹, 澤田 潤, 松岡
健, 上杉 春雄, 南 尚哉, 佐光 一也, 武井 麻子, 久原 真, 佐藤 典宏, 矢部 一郎
多系統萎縮症における侵襲的治療介入の傾向とリスク因子の検討

第 66 回日本神経学会学術大会, 大阪国際会議場, リーガロイヤルホテル大阪, 2025
年 5 月 21 日-5 月 24 日

要旨

【背景と目的】

多系統萎縮症（multiple system atrophy, MSA）は、小脳性運動失調、パーキンソンズム、自律神経障害を三徴とし、グリア細胞内封入体における α シヌクレイン蓄積を特徴とする神経変性疾患である。進行が急速で突然死が生じ得るなど生命予後も不良である一方、発症初期にはパーキンソン病や脊髄小脳変性症など他疾患との鑑別が困難な症例も多い。さらに、嚥下障害や呼吸障害を伴う時期に導入される胃瘻や気管切開などの侵襲的治療の適応判断や、突然死への対応は臨床的にも倫理的にも極めて重要な課題である。近年、従来用いられてきた診断基準である Second consensus statement に代わり、2022 年に国際パーキンソン病・運動障害学会（MDS）による新診断基準（MDS criteria）が提唱された。早期診断や臨床試験登録に寄与するか注目されているが、実地臨床での検証は未だ限られている。本研究は、北海道大学病院を含む道内 66 施設による多施設共同レジストリ HoRC-MSA に登録された患者を対象に、①MSA 患者の臨床経過の特徴、②各診断基準の比較検証、③侵襲的治療および発症 5 年以内の気管切開・突然死リスク因子の探索を行い、MSA の診療における課題解決に資する知見を得ることを目的とした。

【対象と方法】

対象は 2014 年 11 月から 2024 年 10 月までに HoRC-MSA へ登録された MSA 患者である。登録時および経過中に、神経学的症状、臨床スケールのスコア（UMSARS, SARA, MSA-QOL 等）、MRI 所見、自律神経症状、治療内容を収集した。診断基準の比較では、Second consensus statement と MDS criteria を適用し、カテゴリー分類の推移、感度・特異度、臨床スコアや画像所見との関連を評価した。さらに、侵襲的治療（胃瘻・腸瘻・食道瘻造設、中心静脈栄養、気管切開、人工呼吸器装着等）の有無と生存期間を解析した。また、発症 5 年以内に気管切開または突然死に至った症例を「早期イベント」と定義し、多変量解析により関連因子を抽出し、臨床で活用可能なリスクスケールを構築した。

【結果】

1. HoRC-MSA 登録患者の経時的評価

登録患者 274 例のうち、小脳性運動失調症状優位の MSA-C は 157 例（61.3%）、パ

ーキンソン症状優位の MSA-P は 69 例 (27.0%), 分類不能は 30 例 (11.7%) であった。縦断解析の結果, MSA-P では臨床重症度スケールのスコア悪化が MSA-C に比して顕著であり, 症状進行の速さが確認された。治療介入の影響として, タルチレリンは小脳失調の進行抑制と生存延長に寄与する傾向が示され, 一方レボドパはパーキンソニズム症状に一時的な改善を与えるが, 長期的にはスコア悪化を抑制しないことが明らかとなった。

2. 各診断基準の有用性の検討

MDS criteria の Clinically Established MSA の感度は診断時 57.1%から進行期 74.3%へ上昇し, 特異度は一貫して 100%であった。Clinically Probable MSA も良好な診断精度を示し, Second consensus statement の Probable MSA と比較して診断の確実性が高かった。さらに Possible prodromal MSA カテゴリーの導入により, 発症早期症例の診断感度が改善し, 治験登録の拡大に寄与する可能性が確認された。また自律神経症状 (起立性低血圧, 尿失禁), MRI 所見 (橋・中小脳脚の萎縮, 十字徴候など) や支持的所見 (Babinski 徴候, 喘鳴など) の評価が, 診断精度向上に寄与していた。

3. 侵襲的治療と突然死リスク

登録 214 例のうち, 胃瘻・腸瘻・食道瘻造設は 60 例 (28.0%), 気管切開は 41 例 (19.2%) で施行されていた。経腸栄養と気管切開を併用した群は, 単独施行群や非施行群と比較して生存期間が延長する傾向を示した ($p=0.036$)。早期イベントのリスク因子解析では, 高齢発症, 診断時の起立性低血圧, 喘鳴, 高 AHI, 発症時に良好な ADL が有意に関連していた。これらを基盤に臨床応用可能な予測スケールを作成し, 良好な予測精度を示すことができた。

【考察】

本研究により, MSA の進行様式と治療可能性, 診断基準の臨床的有用性, 侵襲的治療の効果, 突然死リスク因子が明らかとなった。MSA-P は MSA-C より進行が速く, タルチレリンの導入が予後改善につながる可能性が示唆された。MDS criteria は Second consensus statement と比して高い特異度を維持しつつ, 感度の改善を実現し, 特に Possible prodromal MSA の導入は早期診断に有用であることが確認された。侵襲的治療は生存延長の可能性を示したが, QOL への影響は今後の検証課題である。また, 早期イベントリスクとして起立性低血圧, 喘鳴, 高 AHI, 自立度の高

さが同定され、従来注目されていなかった指標が新たにリスク評価に寄与することが示された。これらの知見は、侵襲的処置の適応判断や包括的ケアの設計において個別化医療を実践するための基盤となる。

一方、本研究の限界として、後方視的解析であること、病理学的確定診断の欠如、評価スコアの欠測、機械学習のモデル依存性・過学習の影響が挙げられる。今後はさらなる症例蓄積と前向き研究により、リスク予測スケールの妥当性や臨床的有用性を検証する必要がある。

【結論】

本研究は、MSA の診断と治療に関する新たな知見を示した。得られた成果は、早期診断の精度向上に加え、治験登録や新規治療の導入・効果判定に応用できる可能性がある。今後はこれらの成果を基盤に、QOL の詳細な評価、非侵襲的バイオマーカー探索、人工知能を用いた診断支援システムの開発などの課題に取り組むことで、MSA 診療の質向上と治療戦略の最適化が期待される。

略語表

¹²³I-IMP : Iodine-¹²³ iodoamphetamine

¹²³I-MIBG : Iodine-¹²³ metaiodobenzylguanidine

ADL : Activities of Daily Living

AHI : Apnea–Hypopnea Index

AIC : Akaike Information Criterion

AI : Artificial Intelligence

AMED : Japan Agency for Medical Research and Development

AUC : Area Under the ROC Curve

BBS : Berg Balance Scale

BI : Barthel Index

BiPAP : Bilevel Positive Airway Pressure

C9orf72 : Chromosome 9 open reading frame 72

CCA : Cortical Cerebellar Atrophy

CBD : Corticobasal Degeneration

CE : Clinically Established (MSA; MDS category)

CI : Confidence Interval

CP : Clinically Probable

COQ2 : Coenzyme Q2, polyprenyltransferase

DLB : Dementia with Lewy Bodies

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

FDG-PET : Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography

GCI : Glial Cytoplasmic Inclusion

HoRC-MSA : Hokkaido Rare disease Consortium for Multiple System Atrophy

HR : Hazard Ratio

ICLEMSA : Items that Change Largely in Early-stage MSA

IQR : Interquartile Range

LRRK2 : Leucine-Rich Repeat Kinase 2

MAPT : Microtubule-Associated Protein Tau

MDS : Movement Disorder Society (Criteria)

MIBG : Metaiodobenzylguanidine
 MICE : Multiple Imputation by Chained Equations
 MRI : Magnetic Resonance Imaging
 mRS : modified Rankin Scale
 MSA : Multiple System Atrophy
 MSA-C : Multiple System Atrophy, Cerebellar-dominant
 MSA-P : Multiple System Atrophy, Parkinsonism-dominant
 MSA-QOL : Multiple System Atrophy Quality of Life Scale
 NPV : Negative Predictive Value
 nOH : neurogenic Orthostatic Hypotension
 OR : Odds Ratio
 PD : Parkinson's Disease
 PP : Possible Prodromal (MSA; MDS category)
 PPV : Positive Predictive Value
 Pism : Parkinsonism
 PSP : Progressive Supranuclear Palsy
 QOL : Quality of Life
 RBD : REM Sleep Behavior Disorder
 RF : Random Forest
 ROC : Receiver Operating Characteristic
 SARA : Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
 SCA : Spinocerebellar Ataxia
 SCD : Spinocerebellar Degeneration
 SCOPA-AUT : Scales for Outcomes in Parkinson's Disease–Autonomic
 SCS : Second Consensus Statement
 SD : Standard Deviation
 SPECT : Single-Photon Emission Computed Tomography
 SVM : Support Vector Machine
 UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
 UPDRS Part III : Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Motor Examination
 XGBoost : Extreme Gradient Boosting

緒言

(1) 多系統萎縮症 (Multiple System Atrophy; MSA) とは

MSA は、小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害を三大特徴とする、成人発症の難治性進行性神経変性疾患である。小脳性運動失調としては、発話の障害（構音障害）、眼球運動障害や眼振、手足の巧緻運動障害（反復拮抗運動障害、測定障害、運動分解）、および不安定歩行などがみられる。パーキンソニズムとしては、筋強剛、動作緩慢・無動、小刻み歩行、姿勢反射障害などを呈する。さらに自律神経障害として、起立性低血圧、排尿障害、勃起不全、便秘、発汗障害などが出現する。

MSA は、かつてはオリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症 (Adams RD et al, 1964)、および Shy-Drager 症候群 (Shy DM and Drager GA. 1960) に分類されていた。しかし、これらが異なる病型を有する同一疾患であることが 1969 年に Graham らにより報告され、統一して「多系統萎縮症」と命名された。その後、1998 年の第 1 回診断合意声明により従来の分類は廃止され、小脳性運動失調が優位な MSA-C (cerebellar ataxia dominant)、パーキンソニズムが優位な MSA-P (parkinsonism dominant) の二病型に整理された (Gilman S et al. 1998)。いずれの病型においても進行に伴い自律神経障害が顕著となるが、特にアジア圏ではヨーロッパ圏に比べ MSA-C が多いことが知られている。

MSA は孤発性脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration; SCD) に分類され、MSA 以外の孤発性 SCD は皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar atrophy; CCA) に分類される。一方、遺伝性 SCD は常染色体顕性または潜性遺伝形式をとる複数の病型を含み、現在までに常染色体顕性遺伝型だけでも 56 種類の原因遺伝子が同定されている。これらに対応する臨床症状も解明が進んでおり、病型により小脳性運動失調、錐体外路症状、錐体路症状、緩徐眼球運動、不随意運動、末梢神経障害、黄斑変性など多様な症候を呈する。

MSA は神経変性疾患の中でも進行が速く、平均罹病期間は約 10 年とされる (Fanciulli A and Wenning GK. 2015)。特に発症初期は急速に進行し、発症 3 年で約半数が杖歩行、5 年以内に約 60% が車いす生活に至る。寝たきりに至るまでの中央値は 6~8 年であり、死因としては誤嚥性肺炎や尿路感染症などの感染症に加え、突然死も報告されている。現時点で根治療法は存在せず、タルチレリンなどの小脳失調改善薬、レボドパ (L-dopa) をはじめとするパーキンソン病治療薬、昇圧薬や抗コリン薬・ β 3 阻害薬などの排尿障害治療薬などの対症療法が中心である。

(2) MSA の病態

脳組織は神経細胞とそれを支持するグリア細胞から構成される。グリア細胞には細胞成分の支持の他に、神経伝達物質の産生、分解などの代謝機能や、破壊された組織の修補・補強の役割をもつアストロサイト、髄鞘を形成し電気信号の高速化、電気活動の安定、神経線維の保護の役割を担うオリゴデンドログリア、免疫学的な機序により脳の清掃の役割を果たすミクログリア、脳室壁の裏打ち機能をもつ上皮細胞などが存在する。

MSA の主要な病理学的特徴は、脳内のオリゴデンドログリア内において α シヌクレインというタンパク質が蓄積し、glial cytoplasmic inclusion (GCI)を形成することである。GCI は 1989 年にその存在が確認され、疾患概念の確立に至った (Papp MI et al. 1989)。GCI 形成のメカニズムとして、オリゴデンドロサイト内での p25 α の過剰発現、オリゴデンドログリア自体の α シヌクレイン凝集体の取り込みなどが関与していると考えられており、これらの病態がチューブリン重合促進タンパク質の障害、ミクログリアやアストロサイトの活性化に伴う炎症、ミトコンドリア機能障害、異常な脳内インスリンシグナル伝達などを引き起こし、神経変性をきたすとされる (Fanciulli A, Wenning GK. 2015; Wakabayashi K et al. 1998; Orosz F et al. 2004; Kaufman E et al. 2013; Multiple-System Atrophy Research Collaboration, 2013; Krismer F et al. 2024)。また遺伝的なリスク因子としては、日本人家系にて *COQ2* 遺伝子の V393A 変異が見つかったほか、*C9orf72*, *LRRK2*, *MAPT* 遺伝子変異が報告されているなど (Krismer F et al. 2024; Liu M et al. 2024)、日々 MSA の病因解明に関する研究が進展している。

(3) MSA の疫学調査

2002 年の厚生労働省の特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票を用いた調査では、SCD のうち孤発性が 67.2%、家族性が 30.3%であり、それぞれ人口 10 万人あたり 12.5 人、5.6 人と報告された。欧米諸国でも疫学調査は行われているが、大規模かつ長期的な研究は限られている。本邦においても後方視的研究が進められており、臨床経過やリスク因子に関する知見が蓄積されつつあるが (Watanabe H et al. 2002)、前方視的研究は少数であり、現在は北海道大学や東京大学を中心に継続されている。

(4) 早期診断への課題

MSA の診断においては、現時点で診断に有用なバイオマーカーは開発されておらず、臨床症状と MRI 所見をもとに判断される。MSA には鑑別が必要な疾患としては、主に小脳性運動失調をきたす SCD や傍腫瘍性神経症候群、自己免疫性小脳失調症、薬剤による中毒症状など、またパーキンソニズムをきたす、パーキンソン病、Lewy 小体型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症などが挙げられる。

診断基準としては、まず 1998 年に出された第 1 回合意声明においては、病型分類と 3 つのレベルの診断確実性が規定された。しかしこの基準は、特異度は高いものの初回受診時の感度が低いという指摘があった。その後 2008 年に発表された第 2 回合意声明 (Second consensus statement) が発表され (Gilman S et al. 2008) (Table 0-1)、本邦における脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018 (監修 日本神経学会・厚生労働省「運動失調症の医療基盤に関する調査研究班」) でも取り上げられている (Hidehiro M. 2018)。この診断基準は Definite MSA と Probable MSA, Possible MSA の 3 つのレベルに分類されており、特徴としては Definite MSA には線条体黒質系または橋小脳オリブ系構造における神経変性変化に加え、中枢神経系全体に広範かつ豊富に存在する α -シヌクレイン陽性のグリア細胞質内封入体の病理学的所見が必要であるが、以下 2 つのレベルは臨床症状に基づく分類であり、Possible MSA においては Additional feature や, red flags sign が規定された。しかし本診断基準も感度、特異度共に不十分とされており、Probable MSA および Possible MSA の感度、陽性的中率はそれぞれ初診で 18%/41%, 100%/95%, 最終診断時では 63%/92%, 91%/89% とされた (Koga S et al. 2015; Miki Y et al. 2019)。また 2015 年の Koga らと 2019 年の Miki らの剖検症例においては、最終診断時の陽性的中率はそれぞれ 62%, 78.8% と報告されており、Koga らの報告では病理学的には MSA の他、パーキンソン病 (Parkinson Disease: PD), Lewy 小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies: DLB), 進行性核上性麻痺 (Progressive Supranuclear Palsy: PSP), 大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD) が含まれていた (Koga S et al. 2015)。また、他の問題点として MSA の多様な病型が反映されていない、除外基準が不明瞭、新たな診断マーカーが反映されていないなどの点が挙げられている。これらの問題点を解決することを目的とした新たな診断基準 (The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy, MDS criteria) が 2022 年に提案された (Wenning GK. 2022) (Table 0-2)。この診断基準では、新たに感度を下げ、特異度を 90% 以上に上げることを目的とした Clinically Established MSA、感度・特異度ともに 80% 以上まで確保することを目的とした Clinically Probable

MSA, そして上記 2 つの診断基準は満たさないものの, 特異度が低く治験の登録に有用な研究用の臨床カテゴリーとして Possible Prodromal MSA という新たな分類を用いている. そのほか, 従来の基準から評価項目が増加し, 起立性低血圧や残尿量の基準が明確化されたほか, MRI や支持所見の組み込み, 自律神経症状を伴わなくても小脳性運動失調とパーキンソニズムが併発していれば Clinically Probable MSA に分類されるなどの改訂が行われた. この新たに作成された診断基準が, 従来の診断基準と比較して臨床的に有用なものであるかどうかは十分な検討が必要である. 新規治療薬開発が進む中で, 早期かつ正確な診断は治験参加の観点からも極めて重要である. 一方で, MDS criteria は評価項目が多く, 日常診療で全てを詳細に評価するには一定の労力を要する点も課題である.

Table 0-1: Second consensus statement

	Probable MSA	Possible MSA
Criteria	A sporadic, progressive, adult (>30 y)–onset disease characterized by	
	• Autonomic failure involving urinary incontinence (inability to control the release of urine from the bladder, with erectile dysfunction in males) or an orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mmHg systolic or 15 mmHg diastolic and • Poorly levodopa-responsive parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or • A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction)	• Parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or • A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction) and • At least one feature suggesting autonomic dysfunction (otherwise unexplained urinary urgency, frequency or incomplete bladder emptying, erectile dysfunction in males, or significant orthostatic blood pressure decline that does not meet the level required in probable MSA) and • At least one of the additional features
Additional features	Possible MSA-P or MSA-C • Babinski sign with hyperreflexia • Stridor Possible MSA-P	

	• Rapidly progressive parkinsonism • Poor response to levodopa • Postural instability within 3 y of motor onset • Gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction • Dysphagia within 5 y of motor onset • Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum • Hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum Possible MSA-C • Parkinsonism (bradykinesia and rigidity) • Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons • Hypometabolism on FDG-PET in putamen • Presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET	
Features supporting (red flags) and not supporting a diagnosis of MSA	Supporting features • Orofacial dystonia • Disproportionate antecollis • Camptocormia (severe anterior flexion of the spine) and/or Pisa syndrome (severe lateral flexion of the spine) • Contractures of hands or feet • Inspiratory sighs • Severe dysphonia • Severe dysarthria • Severe scleroderma • New or increased snoring • Cold hands and feet	Nonsupporting features • Classic pill-rolling rest tremor • Clinically significant neuropathy • Hallucinations not induced by drugs • Onset after age 75 years old • Family history of ataxia or parkinsonism • Dementia (on DSM-IV) • White matter lesions suggesting multiple

	• Pathologic laughter or crying • Jerky, myoclonic postural/action tremor	
--	--	--

Table 0-2: MDS criteria

Essential features	A sporadic, progressive adult (>30years) onset disease.	
	Clinically established MSA	Clinically probable MSA
Core clinical features	1. Autonomic dysfunction defined as (at least one is required) • Unexplained voiding difficulties with post-void urinary residual volume $\geq 100\text{mL}$ • Unexplained urinary urge incontinence • Neurogenic OH ($\geq 20/10$ mmHg blood pressure drop) within 3 minutes of standing or head-up tilt test and at least one of 1. Poorly L-dopa-responsive parkinsonism 2. Cerebellar syndrome (at least two of gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria, oculomotor features)	At least two of: 1. Autonomic dysfunction defined as (at least one is required): • Unexplained voiding difficulties with post-void urinary residual volume • Unexplained urinary urge incontinence • Neurogenic OH ($\geq 20/10$ mmHg blood pressure drop) within 10 minutes of standing or head-uptilt test 2. Parkinsonism 3. Cerebellar syndrome (at least one of gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria, or oculomotor features)
Supportive clinical (motor or non-motor) features	At least two	At least one
MRI marker	At least one	Not required
Exclusion criteria	Absence	Absence
Supportive features	Supportive motor features	Supportive non-motor features

	• Rapid progression within 3 years of motor onset • Moderate to severe postural instability within 3 years of motor onset • Craniocervical dystonia induced or exacerbated by L-dopa in the absence of limb dyskinesia • Severe speech impairment within 3 years of motor onset • Severe dysphagia within 3 years of motor onset • Unexplained Babinski sign • Jerky myoclonic postural or kinetic tremor • Postural deformities	• Stridor • Inspiratory sighs • Cold discolored hands • Erectile dysfunction (below age of 60 years for clinically probable MSA) • Pathologic laughter or crying
MRI markers of clinically established MSA	Each affected brain region as evidenced by either atrophy or increased diffusivity counts as one MRI marker	
	For MSA-P • Atrophy of: • Putamen (and signal decrease on iron-sensitive sequences) • Middle cerebellar peduncle • pons • Cerebellum • “Hot cross bun” sign • Increased diffusivity of: • Putamen • Middle cerebellar peduncle	For MSA-C • Atrophy of: • Putamen (and signal decrease on iron-sensitive sequences) • Infratentorial structures (pons and middle cerebellar peduncle) • “Hot cross bun” sign • Increased diffusivity of: • Putamen
Exclusion	• Substantial and persistent beneficial response to dopaminergic medications	

criteria	• Unexplained anosmia on olfactory testing • Fluctuating cognition with pronounced variation in attention and alertness and early decline in visuooperceptual abilities • Recurrent visual hallucinations not induced by drugs within 3 years of disease onset • Dementia according to DSM-V within 3 years of disease onset • Downgaze supranuclear palsy or slowing of vertical saccades • Brain MRI findings suggestive of an alternative diagnosis (eg, PSP, multiple sclerosis, vascular parkinsonism, symptomatic cerebellar disease, etc.) • Documentation of an alternative condition (MSA look-alike, including genetic or symptomatic ataxia and parkinsonism) known to produce autonomic failure, ataxia, or parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms
	Possible prodromal MSA
Clinical non-motor features (entry criteria)	At least one of the following: • RBD (polysomnography proven) • Neurogenic OH ($\geq 20/10$ mmHg blood pressure drop) within 10 minutes of standing or head-up tilt • Urogenital failure (erectile dysfunction in males below age of 60 years combined with at least one of unexplained voiding difficulties with post-void urinary residual volume >100 mL and unexplained urinary urge incontinence)
Clinical motor features	At least one of the following: • Subtle parkinsonian signs • Subtle cerebellar signs
Exclusion criteria	• At least one of unexplained anosmia on olfactory testing or abnormal cardiac sympathetic imaging (^{123}I-MIBG scintigraphy) • Fluctuating cognition with pronounced variation in attention and alertness and early decline in visuooperceptual

	abilities • Recurrent visual hallucinations not induced by drugs within 3 years of disease onset • Dementia according to DSM-V within 3 years of disease onset • Downgaze supranuclear gaze palsy or slowing of vertical saccades • Brain MRI findings suggestive of an alternative diagnosis (eg, PSP, multiple sclerosis, vascular parkinsonism, symptomatic cerebellar disease, etc.) • Documentation of an alternative condition (MSA look-alike, including genetic or symptomatic ataxia and parkinsonism) known to produce autonomic failure, ataxia, or parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms
--	--

(5) 臨床経過と治療の課題

MSA は神経疾患の中でも比較的進行が早く、発症から数年で自立歩行が困難となり、杖歩行や車いす移動を余儀なくされ、最終的には寝たきりとなる。そのため福祉サービスの利用が必須となり、医療者は患者の状況に応じて適切な助言や介入を行うことが重要である。本邦において MSA は指定難病の一つに位置づけられている。指定難病制度は、重篤かつ長期の治療が必要、または根本的な治療法が確立されていない疾患に対し、厳密な診断基準に基づき診断が確定した後に、医療費負担の軽減や生活の質（Quality of Life; QOL）の向上を目的とした各種支援を提供する仕組みである。これにより早期診断と適切な治療介入を促進するとともに、患者とその家族の経済的・心理的負担を軽減している。また、MSA に限らず介護を必要とする人々は介護保険制度による要介護認定を受けることができる。日本の介護保険制度では、65 歳以上や特定疾病を有する 40 歳以上を対象に、身体機能、認知機能、生活環境などを総合的に評価し、「要支援 1」から「要介護 5」までの区分が認定され、個々の介護ニーズに応じた支援サービスが提供される (Ministry of Health, Labour and Welfare. 2025)。一方、mRS (modified Rankin Scale) は神経疾患患者の身体機能障害の程度を簡便に評価する指標であり、指定難病の臨床個人調査票でも用いられる。しかし、具体的な介護支援の必要性や生活環境などの多面的な側面は十分に反映しない。したがって、MSA 患者の多様な介護ニーズを的確に把握するには、介護保険制度の包括的認定区分が有用であると考えられる。以上の理由から、MSA と診断された患者は、基本的に指定難病の受給者証取得と要支援・要介護認定の申請を進めていくことになる。

MSA は進行の過程で嚥下障害や呼吸不全を呈する。そのため誤嚥予防目的で胃瘻造設や気管切開が行われる場合が少なくない。さらに予期せぬ突然死に至る例もあり、適切なタイミングでの対応は困難を伴う。突然死は MSA の死因として少なくないと言われ、その原因として声帯開大不全がまず挙げられる。声帯開大不全は主に睡眠中に多く、後輪状披裂筋の筋力低下やジストニア様不随意運動が原因と考えられている (Ozawa T et al. 2016)。そのほか、中枢性無呼吸や起立性低血圧、不整脈との関連も報告されている (渡辺 宏久ら. 2016; Ralls F and Cutchen L. 2020)。また、これまでの報告ではパーキンソン症状や自律神経症状での発症、高齢発症、早期の転倒や自律神経障害、レボドパ反応性の欠如などが予後不良因子とされており (Watanabe H et al. 2020; Sakushima K et al. 2015; 24. Wenning GK et al. 2013; Coon EA et al. 2015; Wenning GK et al. 1994)、発症 7 年後の予後を推定するノモグラムも開発されている。

(Eschlboeck S et al. 2023). しかし、神経症状が軽度であるにもかかわらず発症から数年で突然死に至る患者も存在し、予後を正確に伝えることは容易ではない。特に早期突然死のリスク因子は未だ十分に解明されておらず、日常生活動作が自立した患者に対しても、気管切開などの侵襲的処置を提案する際の指標を確立することが課題である。また、侵襲的治療介入が予後や QOL にどの程度寄与するかについても検討が必要である。

(6) HoRC-MSA について

われわれ北海道大学神経内科では、Hokkaido Rare disease Consortium for MSA (HoRC-MSA) を立ち上げ、北海道における指定難病制度を活用して MSA 患者のレジストリを構築している (Matsushima M et al. 2021)。本取り組みは自然歴研究および治験実施体制の整備を目的としている。北海道は人口移動が少なく、神経内科医の協力率が高いことから、十分な患者数を確保した疫学研究が可能である。現在、道内 66 施設から計 274 例の MSA 症例を登録しており、観察期間は 10 年に達し、他の研究事業と比較しても遜色のない症例数と観察期間を有している。

(7) 本研究について

今回、われわれは HoRC-MSA に登録された患者データを用いて 3 つのテーマに取り組んだ。第 1 に、北海道における MSA 患者の臨床的特徴を明確化し、診療等に応用可能な知見として一般化すること。第 2 に、従来の Second consensus statement と、新たに提案された MDS criteria for MSA を比較し、その臨床的有用性を検討すること。第 3 に、臨床経過や侵襲的治療介入の傾向を明らかにするとともに、比較的早期に気管切開や突然死に至った患者についてリスク因子を探索することである。これら 3 つの研究テーマはいずれも、MSA を早期に診断し、患者に有益な情報を提供し、適切な治療選択や将来的な治験参加につなげることを目的としている。

1. HoRC-MSA 登録患者の経時的評価

方法

2014 年 11 月から 2024 年 10 月の期間に北海道大学病院を含む道内 66 施設において神経内科医によって MSA と診断された患者のうち、同意を得られた MSA 患者を HoRC-MSA に登録した。本研究は 1975 年ヘルシンキ宣言（2008 年改訂）に則り実施された。研究計画は北海道大学病院倫理審査委員会（承認番号：013-0208）の承認を受け、すべての参加者から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。

MSA 患者は診断時に小脳症状が優位な MSA-C とパーキンソニズムが優位な MSA-P の病型に分類され、どちらとも優位とは言えない場合は分類不能、および不明とした。患者は HoRC-MSA 登録時、もしくは変性疾患が強く疑われた時期に詳細に評価を行い、以降追跡可能な症例、通院継続した症例に関しては定期的に評価が行われた。評価内容は、Second consensus statement の評価項目を参考とし、神経内科医による神経症状(パーキンソニズム、小脳性失調など)の診察や、Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS), Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), Berg Balance Scale(BBS), MSA Health-Related Quality of Life Scale(MSA-QOL), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA-AUT)などの各種臨床スケール評価、尿失禁や便秘の有無に関する問診、血圧測定、残尿測定、血液検査（全血算、凝固因子、生化学検査）、画像検査（脳 MRI やドパミントランスポートシンチグラフィ、¹²³I-IMP 脳血流 SPECT など）、アプノモニター、耳鼻咽喉科による声帯開大不全(覚醒時、睡眠時)の評価などであった。そのほか、外来での問診や診察により情報を適宜更新した。

登録患者の主治医にはスクリーニング表を郵送し、診断年齢、登録年齢、病型、症状（自律神経症状、小脳性運動失調、パーキンソニズムなど）、内服薬、Second consensus statement に基づく診断カテゴリーの記載を依頼した。さらに、患者には運動症状に関する QOL 調査票の記入を依頼し、主治医には評価スケールに基づく運動症状の評価表の記入と返送を 1 年ごとに依頼した。2024 年 9 月には、指定難病申請の際に主治医が作成した臨床調査個人票を収集した。また、北海道大学病院および JA 北海道厚生連帯広厚生病院で登録された患者については電子カルテからも情報を入手した。

追跡中に死亡した患者については、主治医または家族からの連絡を受け、主治医に死因を確認した。なお、調査票の特性により発症年齢は取得できなかった。

MSA の臨床重症度評価スケール

1. UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale)

MSA の全体的な症状や機能障害を包括的に評価するスケールである。臨床医による客観的評価と患者自身の主観的報告を組み合わせ、動作能力、日常生活動作、合併症、自律神経症状を幅広く評価する。Part I（日常生活動作）、Part II（運動機能）、Part III（臥位・立位の血圧、脈拍）、Part IV（進行度）の 4 部からなり、Part I は 40 点満点、Part II は 56 点満点で各項目を 0～4 点で評価する。Part IV は 0～5 点で評価され、合計点が高いほど重症である。

2. SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)

小脳性運動失調を定量的に評価するスケールである。歩行、立位、手の協調性、言語機能などの運動項目を評価し、0～40 点で点数化する。点数が高いほど重症である。

3. UPDRS Part III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Motor Examination)

パーキンソニズムに関連する運動機能障害を評価するスケールで、筋固縮、振戦、姿勢反射などを含む。各項目 4 点満点、全 108 点であり、点数が高いほど重症である。

4. BBS (Berg Balance Scale)

座位、立位、歩行時のバランス能力を評価するスケールである。各項目 0～4 点で評価され、最大 56 点であり、点数が低いほど重症である。

5. SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic)

自律神経症状を評価するスケールで、消化器、心血管系、発汗、排尿、性機能などを点数化する。各項目 0～3 点で評価し、最大 69 点で点数が高いほど重症である。

6. MSA-QOL (Multiple System Atrophy Quality of Life Scale)

MSA 患者の生活の質を多面的に評価するスケールである。身体機能に加え、心理的・社会的側面を含めて評価する。各項目 0～4 点で最大 160 点、点数が高いほど重症である。

7. Barthel Index (BI)

日常生活動作の自立度を評価するスケールであり，食事，入浴，整容，歩行，トイレ使用，階段昇降などを 0～100 点で評価する．点数が低いほど重症である．

8. ICLEMSA (Items that Change Largely in Early-stage MSA)

MSA 初期症状の進行を評価するスケールであり，筆記，指タッピング，移乗動作，立位保持，体幹回旋，360 度回転，歩行，体の揺れの 8 項目を評価する．各項目 0～4 点で最大 36 点，点数が高いほど重症である．

これら複数のスケールを併用することで，MSA の多面的症状を包括的に把握でき，臨床試験，治療効果の評価，介護支援計画の策定に有用である．

HoRC-MSA 登録患者の経時的評価

登録患者データについて集計・統計解析を行った．解析項目は，追跡年数，患者背景(性別，診断・登録年齢，病型)，登録時の病型ごとの臨床症状や薬物治療の状況，各種臨床スケール(UMSARS part II，partIV，ICLEMSA，MSA-QOL)の推移，病型ごとの生存率，死因などである．臨床スケールの評価に関しては，スコア未記載の症例は除外した．またタルチレリン，およびレボドパの有効性を，各臨床スケールのスコアや生存率を用いて検討した．薬剤投与状況が途中で変更された症例はその時点で解析から除外した．

統計学的手法

患者背景および臨床症状については記述統計により概要を示した．連続変数は正規分布を示す項目（年齢，罹病期間など）は平均値および標準偏差（Standard Deviation: SD），分布に偏りがみられる項目（登録からの期間など）は中央値および四分位範囲(Interquartile Range: IQR)，カテゴリ変数は，件数および割合（％）で記載した．また病型間や登録年ごとの比較には，平均・中央値比較には Kruskal-Wallis 検定や Welch の t 検定を用い，割合の比較には χ^2 検定や Fisher の正確確率検定を用いた．病型別および薬剤投与別の登録後生存期間について，Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し，ログランク検定および Cox 比例ハザード回帰分析を用いて比較した．有意水準は $p < 0.05$ とし，95%信頼区間（confidence interval: CI）を用いた．統計は Python，および Statcel5(Microsoft, Redmond, WA, USA)を用いて解析した．

結果

(1) HoRC-MSA 登録患者の追跡状況と臨床背景

2024 年 10 月時点で HoRC-MSA に登録された患者は 274 例であり、このうちスクリーニングを受領したのは 256 例であった。追跡年数は 1 年目が 256 例、2 年目が 184 例、3 年目が 115 例、4 年目が 74 例、5 年目が 50 例、6 年目が 35 例、7 年目が 23 例、8 年目が 15 例、9 年目が 7 例、10 年目が 2 例であった(Figure 1-1)。性別は男性 120 例 (46.9%)、女性 136 例 (53.1%) であった。診断時の平均年齢は 64.1 ± 11.3 歳、登録時の平均年齢は 67.2 ± 11.3 歳であり、診断から登録までの期間は平均 3.07 年であった。病型別内訳は、MSA-C が 157 例 (61.3%)、MSA-P が 69 例 (27.0%)、分類不能が 30 例 (11.7%) であった。

病型別に神経症状、治療内容、診断基準を検討したところ、MSA-C 患者では小脳性運動失調を認め、小脳性運動失調治療薬を投与されている患者が有意に多く、また MSA-P 患者ではパーキンソニズムを認め、レボドパや他のパーキンソン病治療薬を投与されている患者が有意に多かった。分類不能患者では尿道カテーテル留置例が有意に多く、一方で尿意切迫や頻尿を呈する患者は有意に少なかった(Table1-1)。この傾向は 2 群間同士での事後解析でも同様であった。

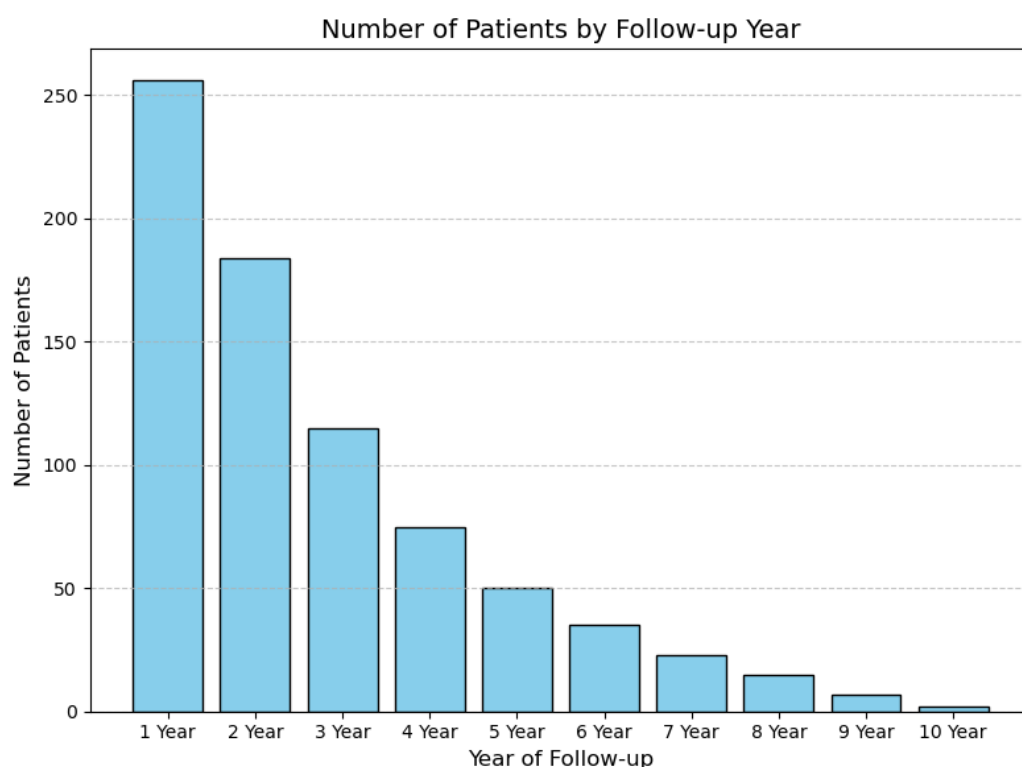


Figure 1-1: 追跡年数ごとの登録患者数

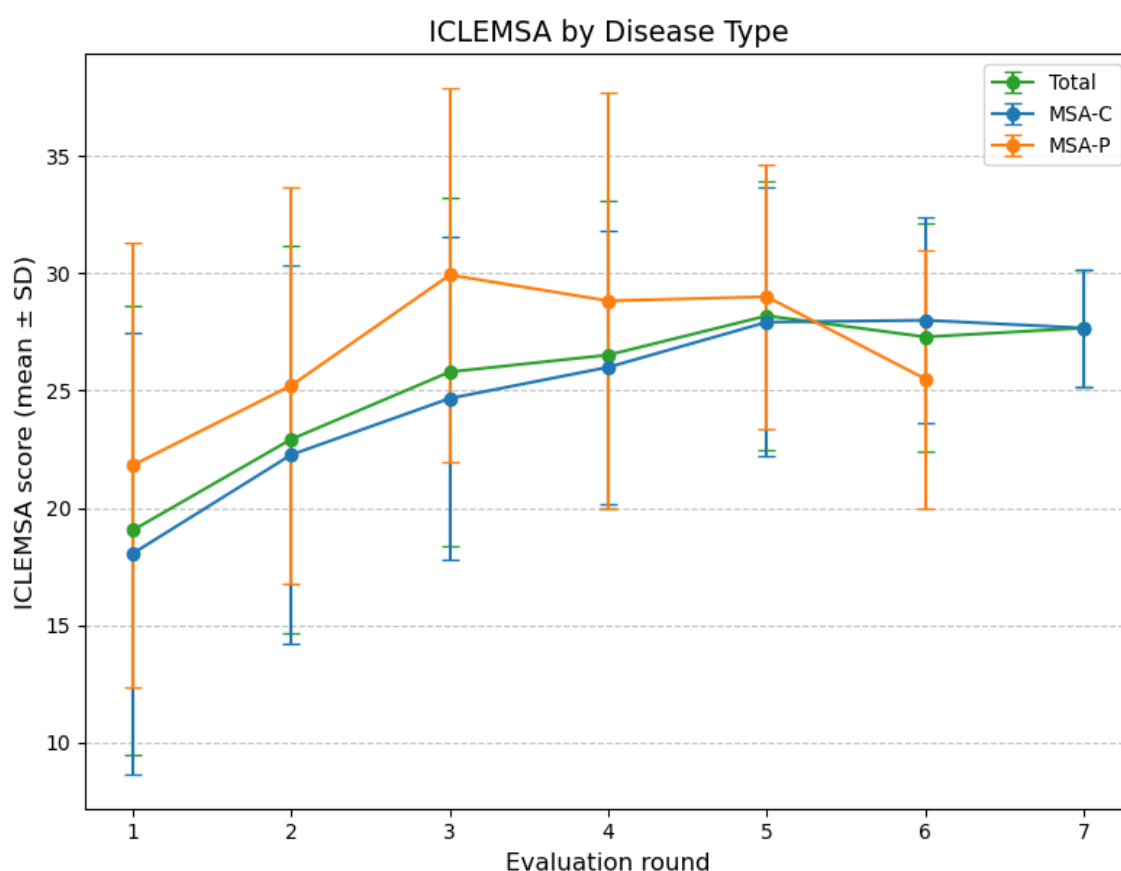
Table 1-1: 病型別の神経症状，治療内容，診断基準の検討

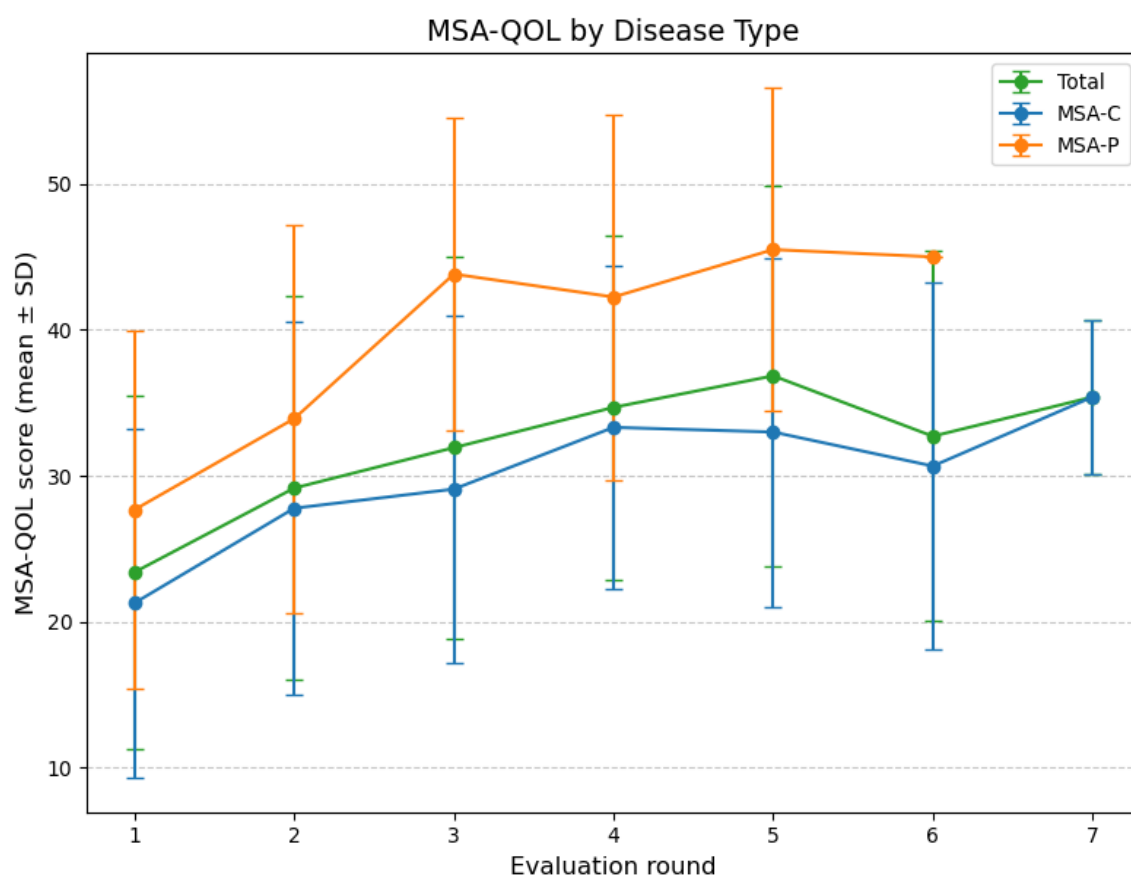
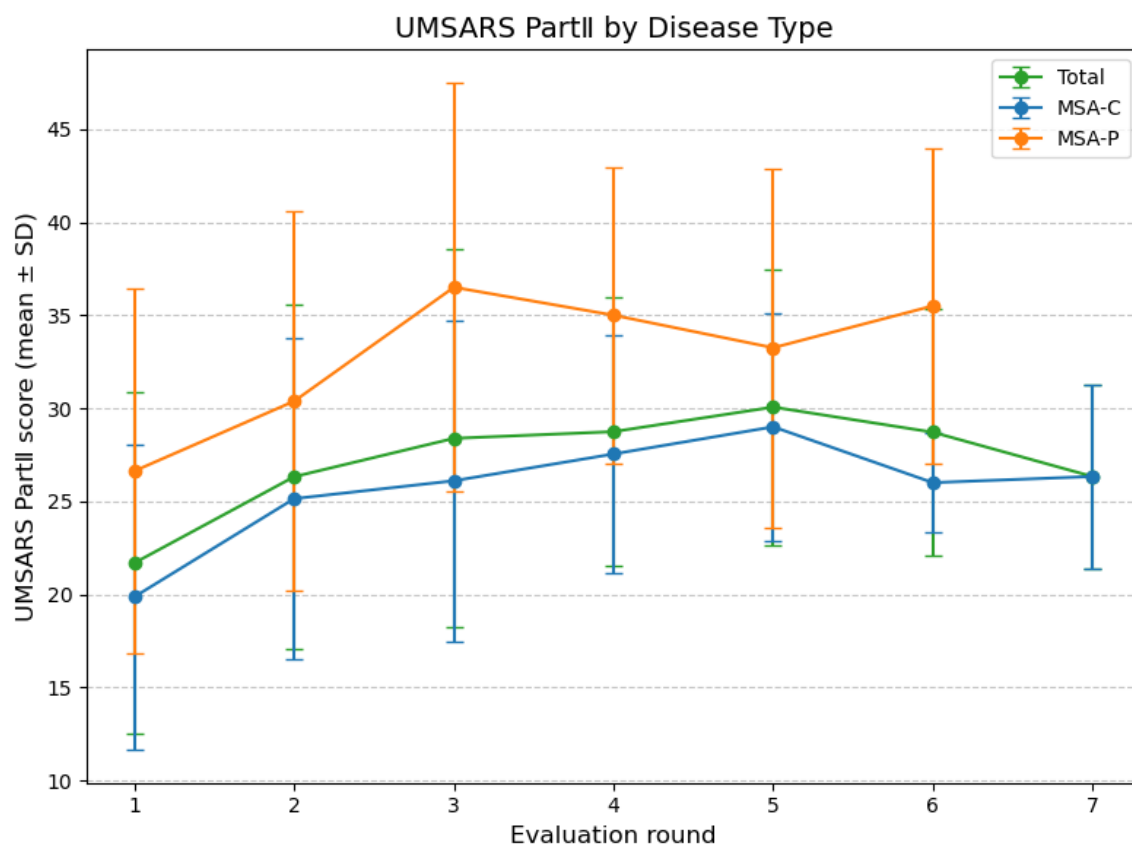
	MSA-C		MSA-P		分類不能		p 値
n	157	61.3 %	69	27.0%	30	11.7%	
診断年齢	64.08	±11.74	65.51	±10.63	62.03	±9.81	0.272
登録年齢	67.19	±11.91	68.54	±10.76	68.57	±8.35	0.153
診断から登録まで(年) (中央値)	1.25	IQR:0.17-3.50	1.75	IQR:0.50-4.58	5.88	IQR:2.13-9.50	<0.001
ADL (中央値)	3	IQR:2-4	4	IQR:3-4	5	IQR:4-5	0.002
自律神経症状	115	73%	55	80%	27	90%	0.111
尿カテーテル留置	23	15%	14	20%	17	57%	<0.001
間欠的導尿	12	8%	2	3%	3	10%	0.307
排尿障害治療薬投与歴	62	39%	21	30%	9	30%	0.328
尿失禁	61	39%	30	43%	8	27%	0.287
尿意切迫	69	44%	26	38%	4	13%	0.007
頻尿	81	52%	34	49%	3	10%	<0.001
残尿	58	37%	22	32%	7	23%	0.322
(男性の場合) 勃起不全	41	26%	12	17%	2	7%	0.037
収縮期血圧低下 (中央値)	16.0	IQR:3.0-31.5	23.0	IQR:9.5-37.5	27.0	IQR:13.0-32.0	0.224
拡張期血圧低下 (中央値)	4.0	IQR:-1.0-14.0	8.0	IQR:1.0-21.5	2.0	IQR:-4.0-8.0	0.059
低血圧治療薬投与歴	35	22%	18	26%	10	33%	0.414
小脳症状	157	100%	54	78%	25	83%	<0.001
小脳性構音障害	146	93%	33	48%	16	53%	<0.001
四肢失調	155	99%	44	64%	19	63%	<0.001
小脳性眼球運動障害	116	74%	29	42%	16	53%	<0.001
歩行運動失調	149	95%	35	51%	14	47%	<0.001
運動失調治療薬投与歴	126	80%	21	30%	11	37%	<0.001
パーキンソニズム	100	64%	69	100%	26	87%	<0.001
筋強剛	47	30%	65	94%	22	73%	<0.001
振戦	33	21%	21	30%	10	33%	0.172
姿勢反射障害	70	45%	56	81%	14	47%	<0.001

動作緩慢	73	46%	64	93%	19	63% <0.001
レボドパ内服歴	24	15%	60	87%	17	57% <0.001
その他のパーキンソン病	11	7%	31	45%	6	20% <0.001
治療薬投与歴						
Probable	115	73%	55	80%	25	83% 0.357

(2) 病型別にみた臨床重症度スケールスコアの経時的推移

本解析では ICLEMSA, UMSARS Part II, PartIV, MSA-QOL について, 登録患者数の観点から 7 年目までを対象とし, 臨床スコアの推移を病型別に評価した. いずれのスコアにおいても, MSA-P は MSA-C に比べて不良な傾向を示し, 特に登録から 3 年目のスコアでは全てのスケールで有意差が認められた(Figure1-2). 一方, 観察年度後半では患者の死亡や追跡終了の影響により, スコアが改善する傾向を示した. 病型ごとの生存率については, MSA-C と MSA-P の間に有意差を認めなかった(Figure 1-3).





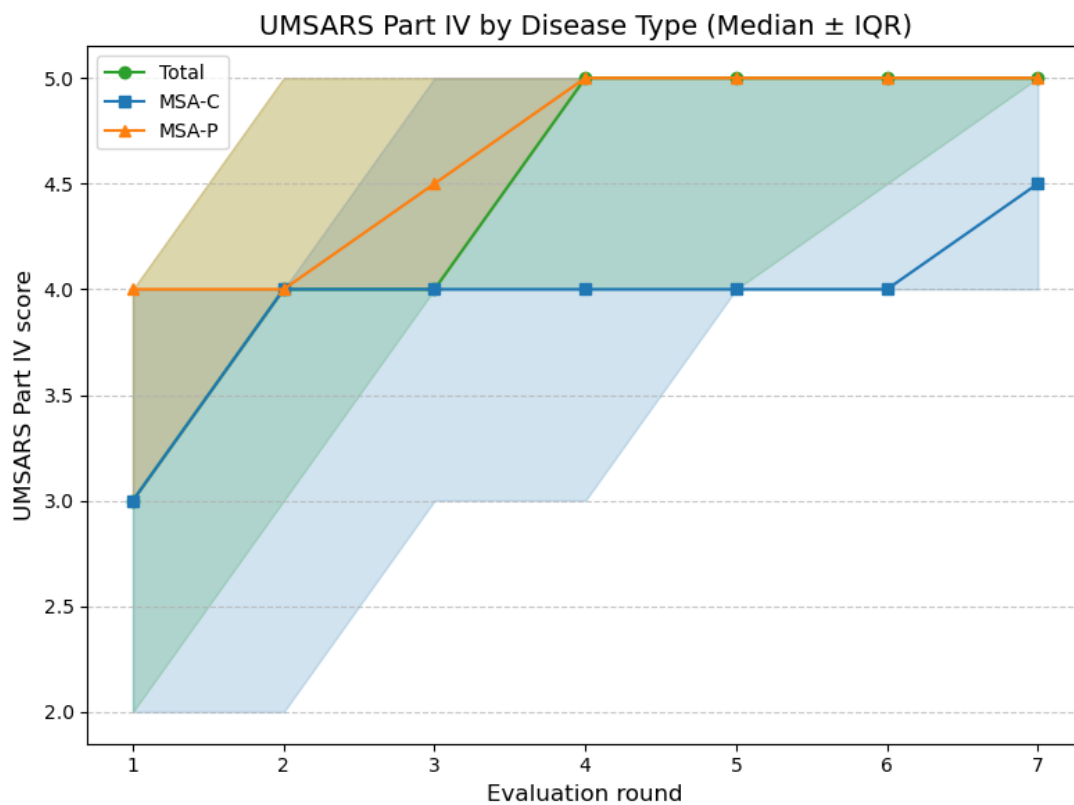


Figure1-2: 病型別の臨床重症度スケールスコア

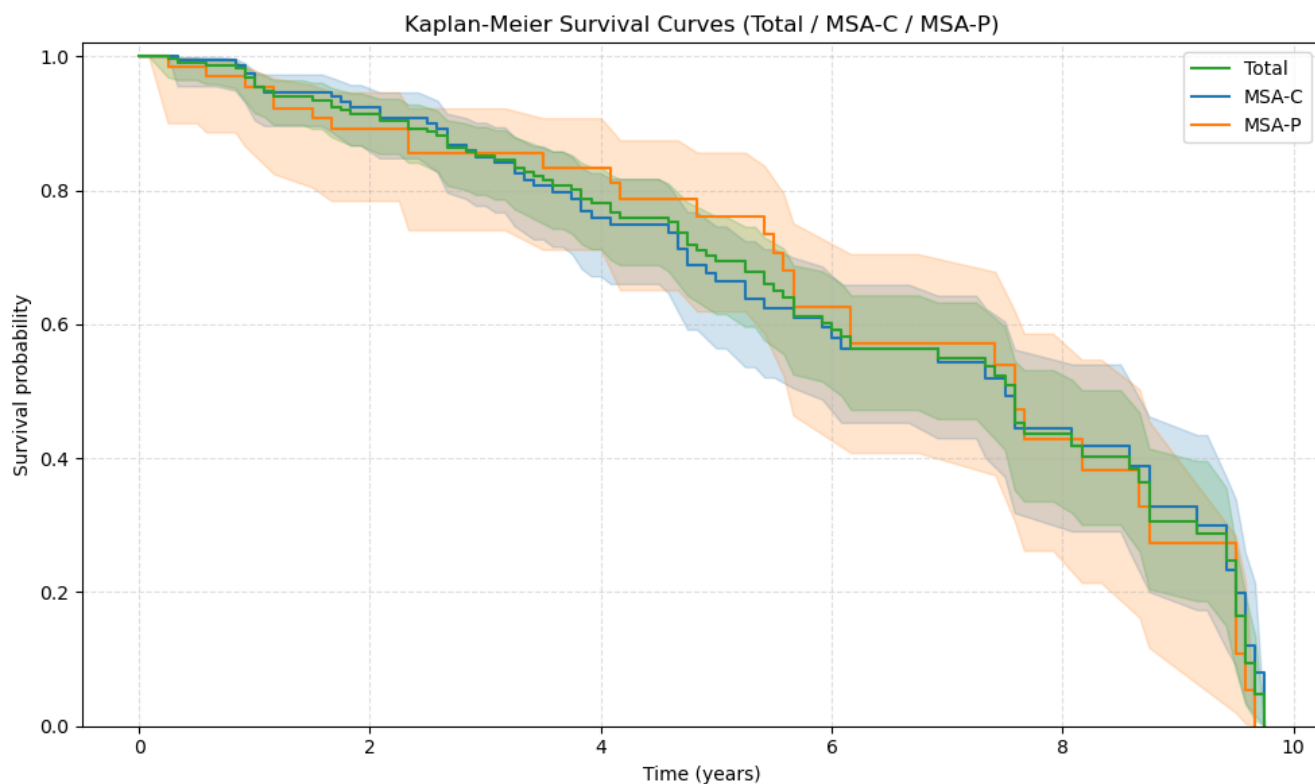
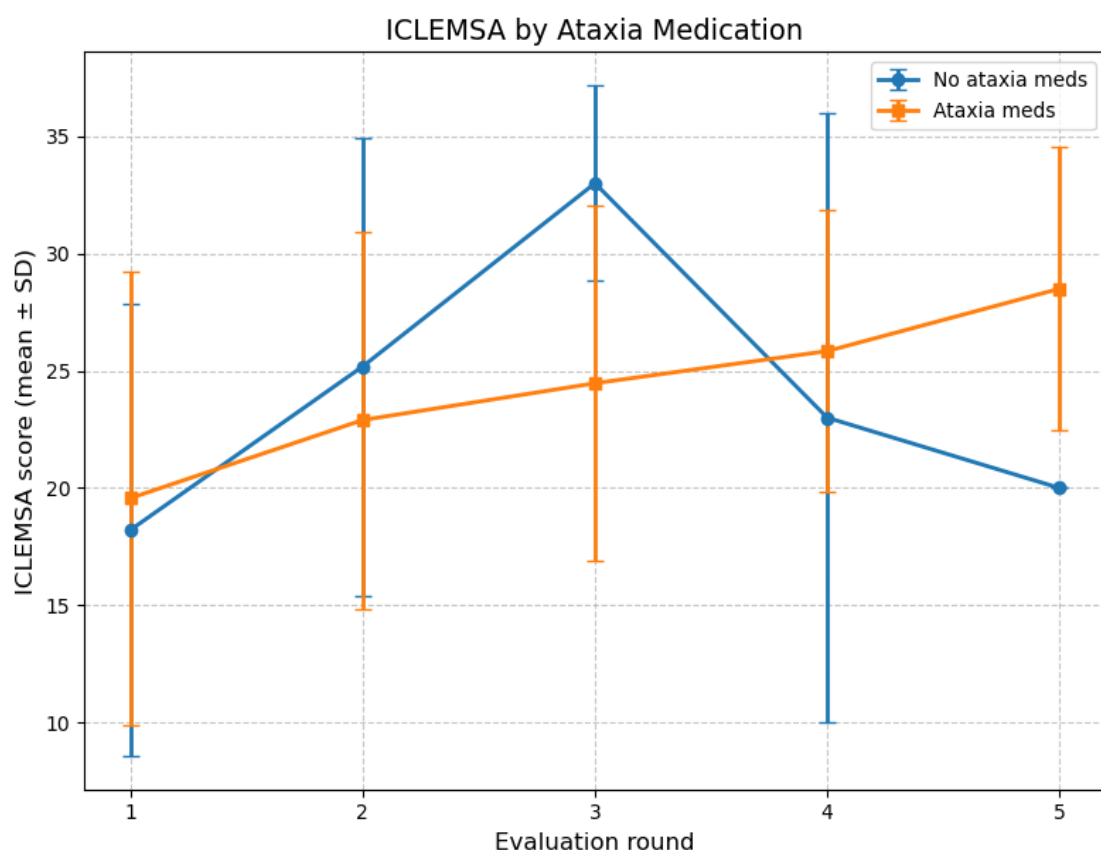


Figure 1-3: 病型毎の生存曲線 (MSA-C vs MSA-P, p=0.880)

(3) 治療薬別にみた臨床スコアおよび生存期間

薬剤の有効性については、登録5年目までを対象に検討した。病型にかかわらず、小脳性運動失調を呈した患者には小脳性運動失調治療薬（タルチレリン）が、パーキンソンズムを呈した患者にはレボドパ投与が検討される。これらの薬剤の投与有無別に、臨床スコアの推移および生存期間を評価・比較した。臨床スコアに関しては、タルチレリン投与群は非投与群と比較しスコアが低い傾向を示したのに対し(Figure 1-4)、レボドパ投与群では非投与群よりスコアが高い傾向を示した(Figure 1-5)。特に登録3年目においては、全てのスコアで両群間に有意差が認められた。この結果は、タルチレリンが症状や QOL を有意に改善し得る一方、レボドパ投与群では症状増悪との関連が示唆される。一方、登録から5年以内の生存期間については、ログランク検定ではタルチレリン投与群、レボドパ投与群ともに有意差を認めなかった(Figure 1-6, 1-7)。しかし、登録年齢、性別、病型、登録時 UMSARS Part IVスコアで調整した Cox 比例ハザード回帰分析では、タルチレリン投与は生存期間に有意に寄与していた (HR=0.38, 95%CI=0.18–0.82, p=0.013)。



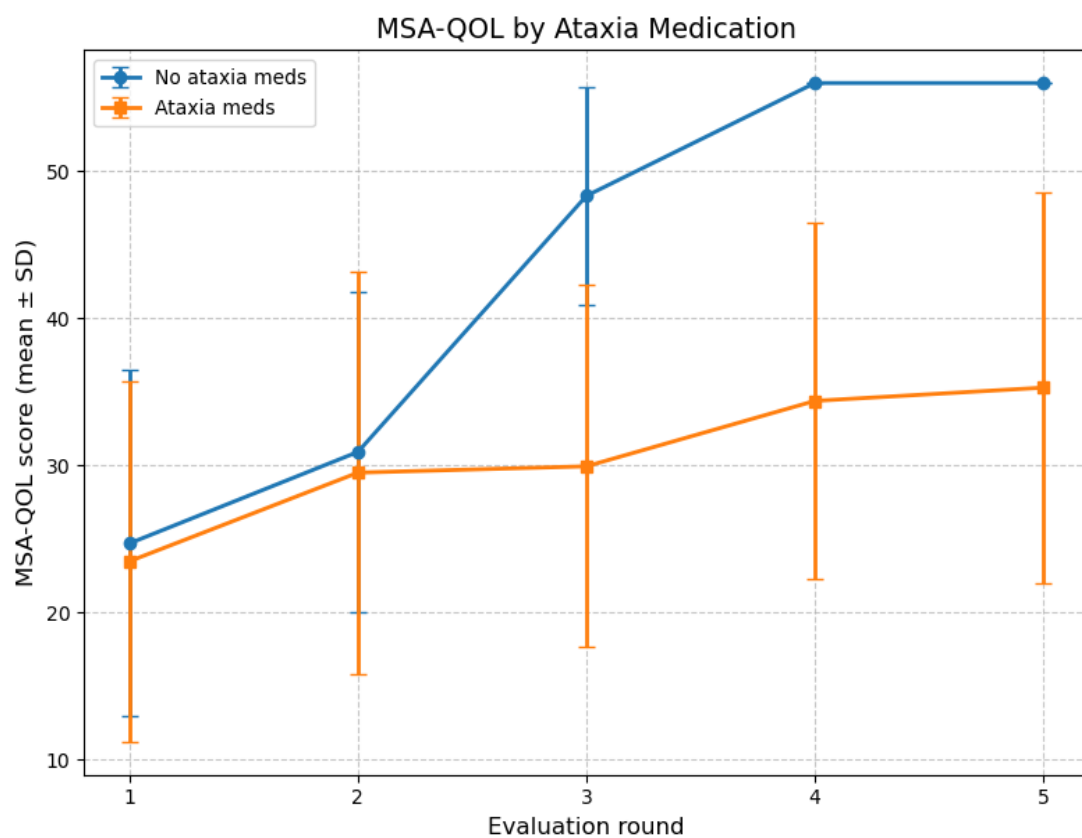
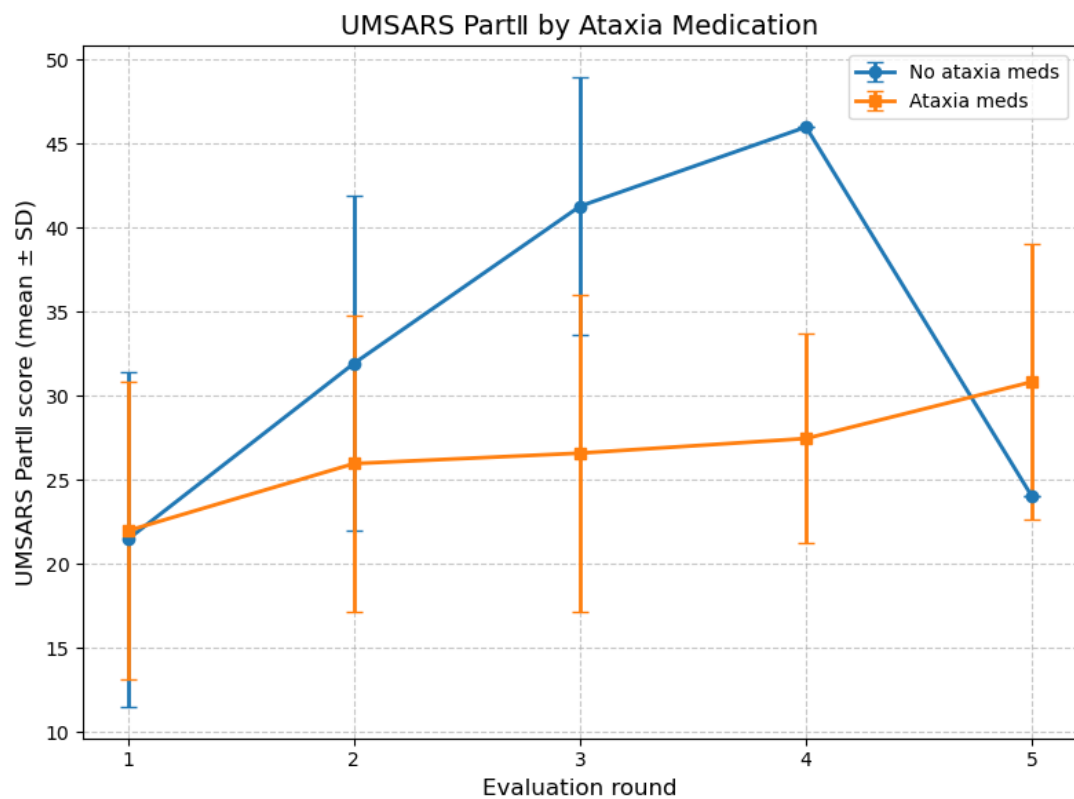
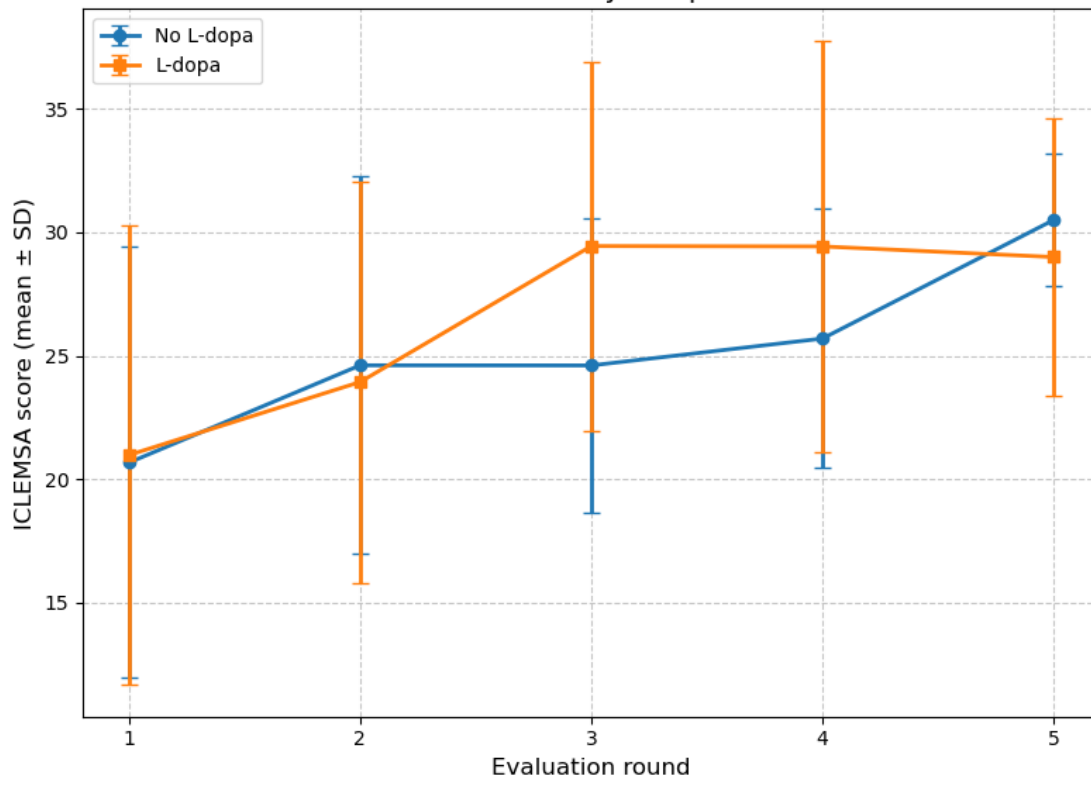
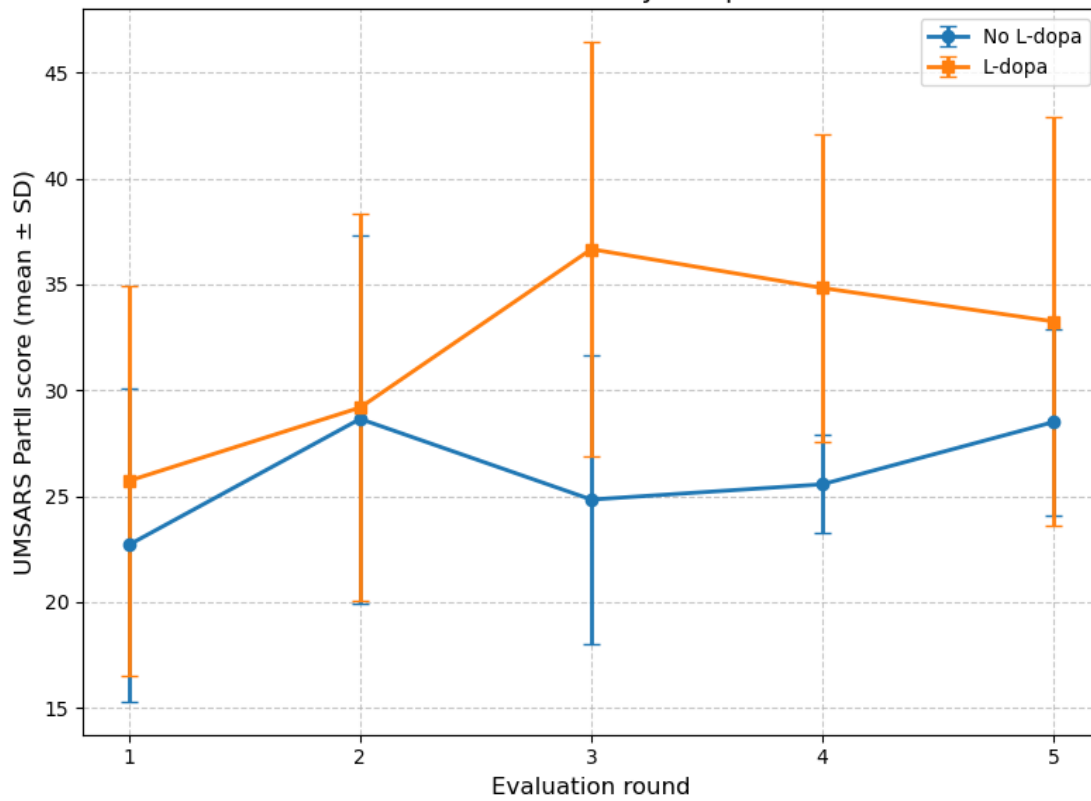


Figure 1-4: タルチレリン投与患者と非投与患者の臨床重症度スケールスコア

ICLEMSA by L-dopa



UMSARS PartII by L-dopa



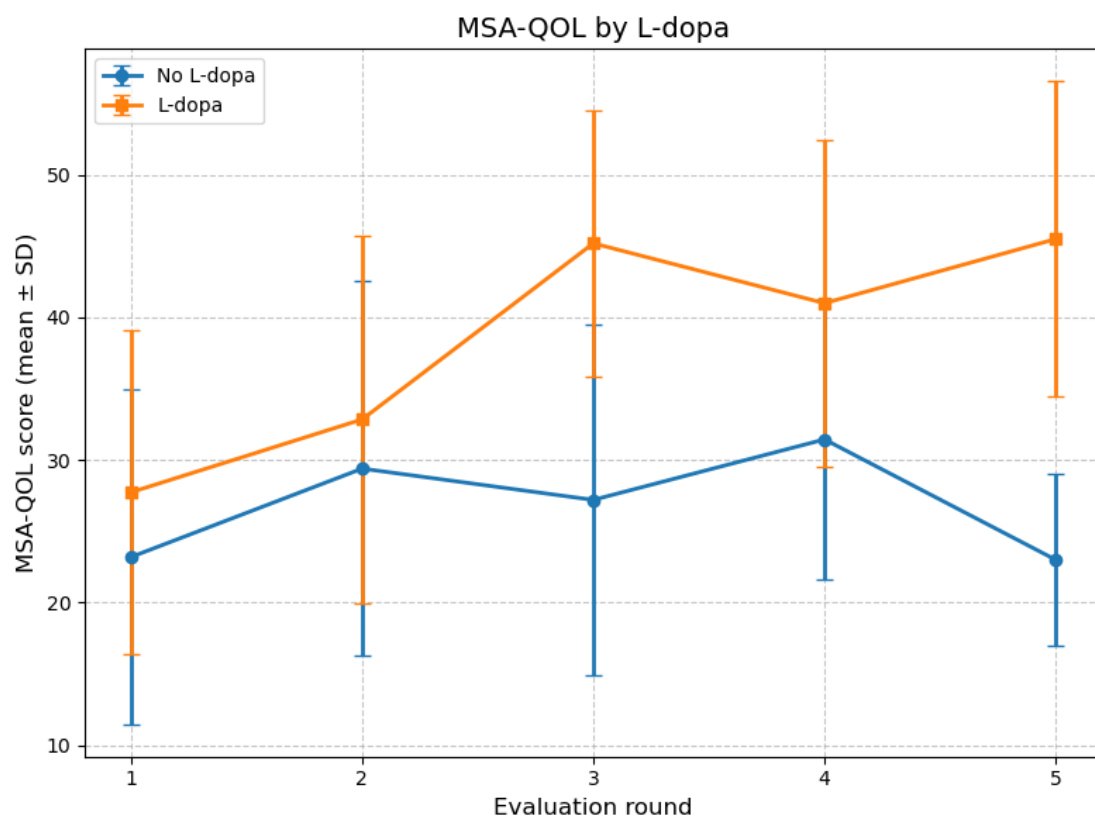


Figure 1-5: レボドパ投与患者と非投与患者の臨床重症度スケールスコア

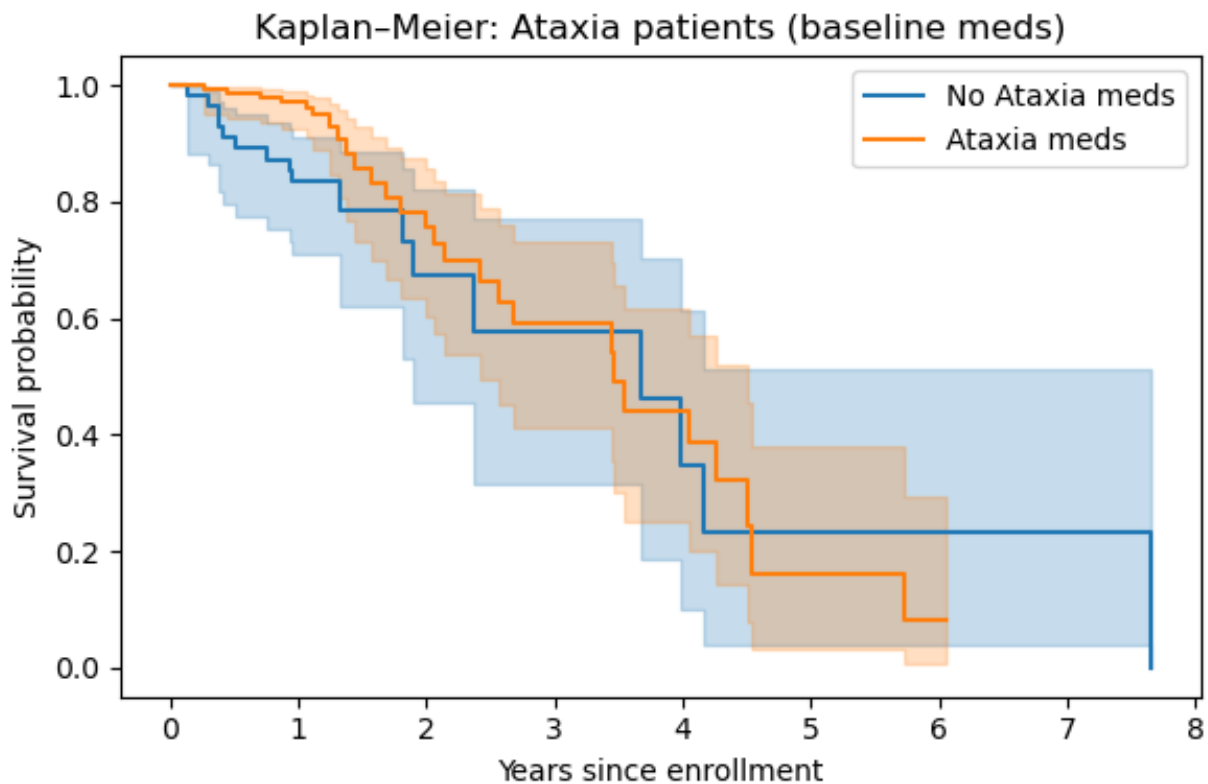


Figure 1-6: タルチレリン投与別の生存曲線 ($p=0.201$)

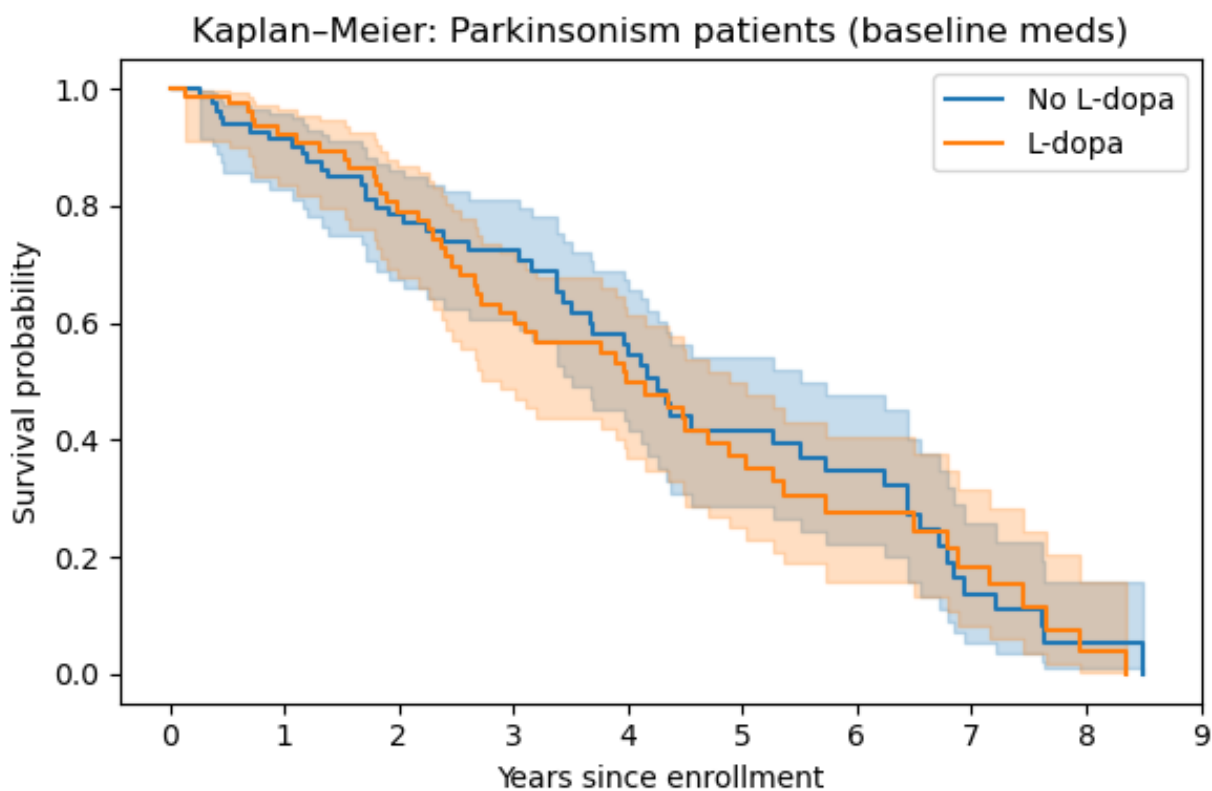


Figure 1-7: レボドパ投与別の生存曲線 ($p=0.714$)

(4) MSA 患者の死因とその割合

追跡中に死亡した 152 例の死因を検討した。最も多い死因は肺炎であり、全体の 26.3%を占めた。次いで MSA の進行が 22.4%，呼吸不全・無呼吸が 16.5%，突然死が 9.2%，心不全が 5.9%，敗血症が 5.3%であった。呼吸器系に関連する死因が比較的多い傾向が認められた (Figure 1-8)。

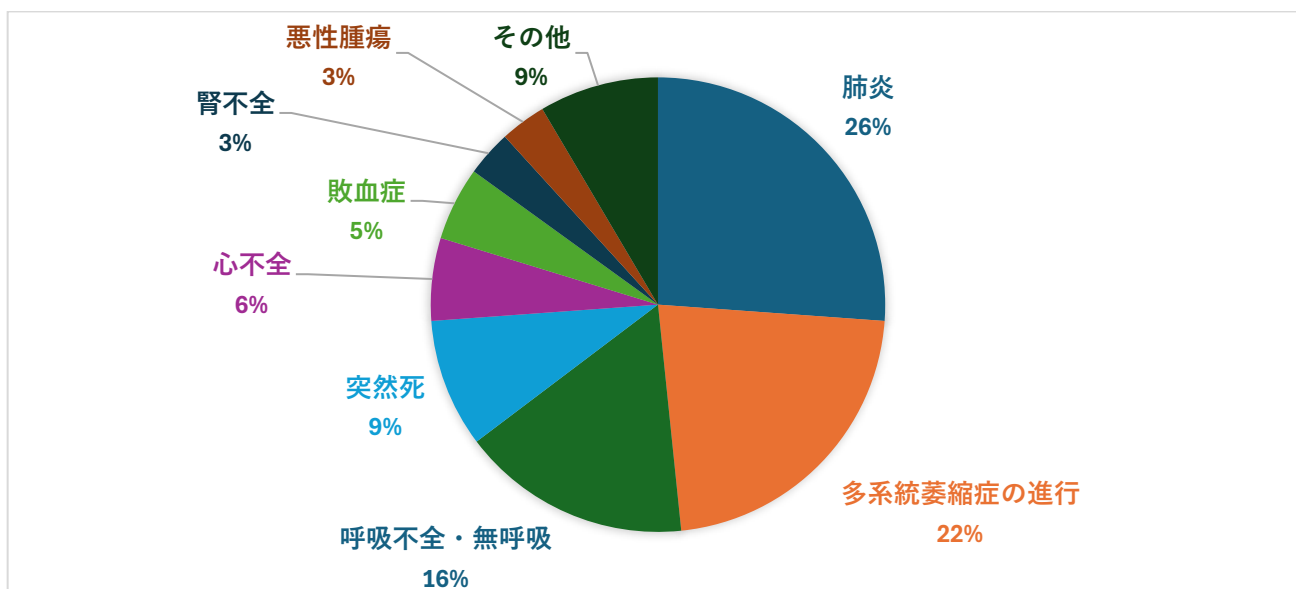


Figure: 1-8 MSA 患者の死因

(5) 診断年次別にみた患者背景の比較

診断年を 2013 年まで (HoRC-MSA 開始前), 2014~2018 年 (診療ガイドライン出版前), 2019 年以降 (診療ガイドライン出版後) の 3 期間に区分して評価を行い, 発症年次やガイドラインの有無による患者背景の違いがあるかどうかを検討した. その結果, 登録時期が進むにつれ, 診断から登録までの期間が有意に短い傾向を示した ($p<0.001$). さらに 2014-2018 年と 2019 年以降の 2 群間の比較でも 2019 年以降の登録患者で中央値が有意に短縮していた ($p<0.001$). 一方で, 性別, 病型, 症状, Probable MSA に該当する患者割合については有意差を認めなかった (Table 1-2).

Table 1-2: 登録年次ごとの患者背景

	~2013 年 (n=118)	2014 年~2018 年 (n=65)	2019 年~ (n=73)	p 値
登録までの期間(年)	4.58 (IQR: 2.75-7.06)	0.75 (IQR: 0.25-1.58)	0.17 (IQR: 0.00-0.58)	<0.001
診断年齢	61.4±8.94	64.0±9.45	66.9±9.32	0.295
性別 (M:F)	57:61	31:34	32:41	0.825
病型 (C:P:分類不能)	88:31:21	43:21:1	48:17:8	*0.660
自律神経症状	92	47	58	0.572
小脳性運動失調	110	59	67	0.830
パーキンソニズム	88	50	57	0.847
Probable MSA	90	47	58	0.616

*MSA-C vs MSA-P

考察

本章では、HoRC-MSA に登録された MSA 患者を対象に、患者背景や重症度、死亡までの期間および死因を、病型や使用薬剤などの観点から経時的に検討した。

病型ごとの評価では、MSA-C と MSA-P の臨床的特徴や治療方針に明確な差異がみられ、これらの違いは病型に基づいた治療戦略の有用性を支持する結果となった。一方、分類不能患者は登録時点で発症からの経過年数が長い患者が多く、そのため進行期に ADL 低下が顕著となり、尿道カテーテル留置に至る例が多いことが示唆された。

重症度スコアの推移に関しては、MSA-P で進行速度が速いことが明らかとなり、病型ごとに異なる進行パターンが存在することが示された。過去の報告でも、MSA-P は特に病初期に進行が速いとされており (Watanabe H et al. 2002)、本研究でも登録から 1～3 年目にかけて各種スコアが急速に増悪する傾向が確認された。一方、観察後期にスコアの改善傾向がみられたのは、重症患者の死亡や追跡中断による症例数減少、あるいは評価値の欠損が影響した可能性が考えられる。

治療薬に関しては、タルチレリン投与群で運動症状や QOL が比較的保たれ、Cox 比例ハザード回帰分析で生存延長効果も示された点は、重要な知見と考えられる。これまでに MSA 患者に対するタルチレリンの有効性を大規模に検討した報告はなく、本研究は有用な示唆を与えるものである。一方で、レボドパ投与群ではスコアが悪化傾向を示した。レボドパが症状や QOL に直接影響した可能性は否定できないが、MSA におけるレボドパ反応性は一般に低く、過去の報告でも有効率は 30～65% にとどまり、有効期間も 3.2～3.5 年とされている (Ishida C et al. 2021)。本研究においても、重症例を中心にレボドパが投与されていた可能性があり、継続内服例や脱落例の背景を含め、より詳細な検討が必要である。なお、薬剤評価においては臨床スケールのスコアの欠損例も多く、検証には追加症例の蓄積が不可欠である。特に、病態や投与時期・期間、患者背景など、効果が顕著に現れる条件を明確にすることが、治療戦略最適化に寄与すると考えられる。

死因の分析では、最も多い死因は肺炎であり、呼吸管理や嚥下障害対策の重要性が示唆された。加えて、呼吸不全・無呼吸、突然死の割合も高く、早期からの呼吸リスク評価と適切な介入が患者 QOL の改善や生存期間延長に寄与する可能性がある。一方で、死因が「多系統萎縮症」と記載されていた症例については、他の死因を含んでいる可能性があり、今後さらに具体的な死因の検討が求められる。

診断年次別に患者背景を比較した結果においては、診断年齢や主要な臨床症状などの患者背景因子には有意差を認めず、少なくとも過去 10 年間に於いて患者背景に大きな変動はみられなかった。一方、診断から登録までの期間については診断年次による有意な差を認めた。HoRC-MSA 発症以前に発症した患者では登録までの期間が長くなることは自明であるが、診療ガイドラインの発行前後でも登録までの期間が有意に短縮した点は注目すべき結果である。本取り組みの認知度向上の影響や、診断基準および診療ガイドラインの整備により、より早期の診断および登録が可能となった可能性が示唆される。

タルチレリン以外に、現時点で長期的な予後を改善する可能性がある治療薬はまだ実用段階とは言えないが、現在 MSA の病態修飾薬の開発が活発である。多くは α シヌクレインの凝集・拡散・除去の制御を目的としているものであり、例えば、 α シヌクレイン集合体を特異的に標的とする持続的な抗体応答の誘導を目的として設計された薬剤の第 1 相試験については、2 種類の短鎖ペプチドワクチンのうち 1 種類が持続的な免疫応答を誘導することが確認された (Meissner WG et al. 2020)。また、*SNCA* 遺伝子の mRNA を標的として α シヌクレイン産生を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド療法も、第 1/2 相相当の試験で検討されている。この試験では、約 40 例の MSA 患者を対象に、髄腔内投与による ION464 の複数回投与の安全性と忍容性、および長期的な安全性評価を目的としており、2027 年 9 月頃に終了予定としているが (Ionis Pharmaceuticals, Inc, 2024)、約 22 例を対象とした中間報告ではこれまで安全かつ良好に忍容されており、重篤な有害事象や死亡例は薬剤関連として報告されていない。 α シヌクレインの凝集を阻害する鉄キレート剤 ATH434 は第 2 相試験で評価され、50 mg および 75 mg 投与群のいずれにおいても臨床症状や重症度指標等で意味のある病勢修飾効果が認められた (Alterity Therapeutics. 2024)。Anle138b (emrusolvin) は、 α シヌクレインのオリゴマーを標的として、異常タンパク凝集を抑える作用を持つことが想定されている経口薬である。現在第 II 相ランダム化比較試験において、48 週間の治療期間 + フォローアップ期間の計 56 週間で二重盲検治療期間を設定して検証が進められている (Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 2025)。 α シヌクレインに対するモノクローナル抗体 Lu AF82422 を用いた第 II 相試験では、61 例の MSA 患者が参加し、48~72 週間にわたり Lu AF82422 (n=40) またはプラセボ (n=21) の 4 週ごとの静脈内投与を受けた。主要評価項目である UMSARS 総スコアの変化率では統計学的有意差には至らなかったものの、Lu AF82422 群では臨床進行の 19% の抑制が認められた。さらに詳

細解析では、mUMSARS、UMSARS part I, part II においてそれぞれ 27%, 22%, 17%の進行抑制傾向が示され、事後解析では軽症患者サブグループにおいて 42%の進行抑制が確認された (H. Lundbeck A/S. 2025). また MRI 画像解析でも脳萎縮の抑制傾向が示され、安全性・忍容性においても良好に許容された. この結果を受けて、より大規模な MSA コホートを対象とした第 III 相試験がすでに開始されている (H. Lundbeck A/S. 2025). また TAK-341 というモノクローナル抗体を用いた第 II 相ランダム化比較試験では、138 例の MSA 患者が 52 週間にわたり月 1 回の静脈内投与を受け、フォローアップ含め 67 週間観察された. 試験は終了しており、その最終結果の公表が待たれる (Takeda. 2025).

α シヌクレインの他、神経炎症も MSA における病態修飾の有望な標的とされている. NLRP3 インフラマソームおよび D-アミノ酸オキシダーゼの二重阻害薬である YA-101 は、中枢神経系での神経炎症抑制と神経可塑性促進を目的とした薬剤であり、第 II 相試験が 75 名を対象に進行中である (Yoda Therapeutics Inc. 2025). また T 細胞の CD3 ϵ サブユニットを標的としたモノクローナル抗体 foralumab もその安全性や有効性を検討されている (Tiziana Life Sciences LTD. 2025).

以上の結果から、MSA に対する新規治療開発は着実に進展している一方で、MSA は進行が速く、早期診断が予後改善の鍵となることが改めて示唆された. 治療効果を最大化するためには、発症早期から確実に診断し、適切な患者を選択して治療を導入することが重要である. 早期診断の実現には、予測精度の高い診断基準の採用が不可欠と考えられ、新旧の診断基準の有用性については次章で検証する. 今後、病態修飾薬が実用化された際には、治療群と未治療群の神経症状や QOL を系統的に比較し、長期的な予後改善への寄与を十分に検証する必要がある. また、既報および本研究の結果から、病型ごとに進行速度や重症度が異なることが明らかとなっており、表現型や α シヌクレインの発現分布に応じて治療効果が異なる可能性についても検討が求められる. さらに、進行に伴う呼吸・嚥下障害への対応として、気管切開や人工呼吸器管理などの侵襲的治療の適切な導入時期を検討することも重要であり、これらを総合的に判断しうる新たなリスク評価スケールや包括的な医療体制の構築が望まれる. 侵襲的な治療のリスク因子については次々章で改めて検討する.

本研究の課題としては、主治医や患者への記入依頼に基づくデータ収集であるため、評価用紙に記載のない項目については検討が困難であった点、欠落が多い点、また欠落が評価未施行によるものか、患者状態により評価不能であったのかが判別できなかった点が挙げられる. さらに、診断基準についても今回用いられた Second

consensus statement のほか、MDS criteria を反映した評価用紙の改訂が必要である。追跡期間の延長に伴う登録数の減少は死亡や登録時期の違いによる一定の影響が避けられないが、転医による追跡中止の最小化と情報共有体制の強化が必要である。また、転医に伴い発症初期の情報が得られない場合もあり、データ収集・共有のタイミング改善が今後の研究の信頼性向上に不可欠である。以上を踏まえ、今後は電子入力フォームなどを活用したデジタル化を推進し、入力の正確性・即時性を高めることが望まれる。さらに、臨床スコアやバイオマーカー情報を統合した包括的評価系を構築することで、より精緻で実臨床に即した病態把握と治療効果判定が可能になると考えられる。これらの取り組みにより、MSA 診療の質向上と新規治療実装に向けた臨床基盤の強化が期待される。

2. 各診断基準の有用性の検討 方法

HoRC-MSA 登録患者のうち，診断から登録までの期間が3年以内で，経時的な神経症状や MRI 所見など追加情報の確認が可能であった症例を抽出し，Second consensus statement と MDS criteria の2つの診断基準を初診時，HoRC-MSA 登録時(診断時)，直近評価時においてレトロスペクティブに適用した．本研究における MSA 確定診断は，神経内科専門医が Second consensus statement および本邦における指定難病調査票に基づき，初診から直近評価までの経過で判断した．今回の解析では，他疾患を否定できなかった症例を除き，MSA 確定診断例として扱った．対照群(non-MSA)として，自律神経症状を伴うパーキンソン病，レビー小体型認知症，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核症候群の患者（パーキンソン症候群患者; Pism と表記），および遺伝子検査で確定した遺伝性脊髄小脳失調症（Spinocerebellar Ataxia: SCA）患者を抽出した．患者は Second consensus statement では Probable MSA と Possible MSA に，MDS criteria では Clinically Established MSA, Clinically Probable MSA, Possible Prodromal MSA に分類した．診断基準に該当しない症例や red flags に該当した症例はすべて非該当（negative）とした．その結果を集計し，各診断基準におけるカテゴリー別推移の検討，各診断基準の感度・特異度の算出，MDS criteria の評価項目を満たした患者数の比較を行った．加えて，他疾患との比較により MSA 患者において有意に多い臨床項目を説明変数とし，簡便な診断基準（NARROW criteria）を作成し，従来の MDS criteria（USUAL criteria）と比較した．両基準について，感度，特異度，陽性的中率（positive predictive value: PPV），陰性的中率（negative predictive value: NPV）などの指標を算出し，さらに Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線および AUC を用いて診断能を評価・比較した．

統計学的手法

患者背景および臨床指標は記述統計により示した．連続変数のうち正規分布に近い項目（年齢，罹病期間など）は平均値±SD，分布に偏りがみられる項目（発症からの期間）は中央値（IQR）で記載した．カテゴリ変数は件数と割合（%）で示した．群間比較には Fisher の正確確率検定，相関は Spearman の順位相関を用い，各 AUC はブートストラップ検定を用いて比較した．有意水準は $p < 0.05$ とした．統計は Python，および Statcel5(Microsoft, Redmond, WA, USA)を用いて解析した．

結果

HoRC-MSA 登録患者 274 例のうち、MDS criteria を適用できたのは 70 例であった。性別は男性 34 例 (48.6%)、女性 36 例 (51.4%) であった。病型は MSA-C が 46 例 (65.7%)、MSA-P が 22 例 (31.4%)、分類不能が 2 例 (2.8%) であった。初回評価時の平均年齢は 63.5 ± 8.7 歳、登録時 64.4 ± 8.7 歳、直近評価時 66.9 ± 8.4 歳であった。罹病期間は初診時 1.81 ± 1.46 年、登録時 2.70 ± 1.81 年、直近評価時 5.15 ± 3.02 年であった。

(1) 評価時期別にみた MDS criteria および Second consensus statement のカテゴリー分布と推移

● 初回評価時

MSA 症例 70 例のうち、MDS criteria では Clinically Established MSA が 27 例 (38.5%)、Clinically Probable MSA が 10 例 (14.3%)、Possible Prodromal MSA が 9 例 (12.6%)、非該当 (M-negative) が 24 例 (34.3%) であった。一方、Second consensus statement では Probable MSA が 38 例 (54.3%)、Possible MSA が 12 例 (17.1%)、非該当 (S-negative) が 20 例 (28.6%) であった。初診時には自律神経症状が目立たない症例が多く、両診断基準ともに非該当例が比較的多かった。特に MDS criteria では支持的所見を満たさず、Clinically Established MSA や Clinically Probable MSA に該当せず Possible Prodromal MSA または Negative に分類される症例が多かった (Figure 2-1)。Second consensus statement では発症年齢や認知機能低下により red flags に該当し、非該当となる症例がみられた (Figure 2-2)。

MDS criteria で Clinically Established MSA に分類された 27 例のうち、Second consensus statement で Probable MSA とされたのは 24 例、Possible MSA が 3 例であった。Clinically Probable MSA 7 例では、Probable MSA が 2 例、Possible MSA が 4 例、S-negative が 1 例であった。Possible Prodromal MSA 9 例は、Probable MSA が 7 例、Possible MSA が 2 例であった。M-negative 24 例は、Possible MSA が 5 例、S-negative が 19 例であった。このように、Second consensus statement で Possible MSA や S-negative に分類されていたが、MDS criteria ではより高いカテゴリーに再分類された症例がみられた一方、Probable MSA の一部が Possible Prodromal に移行するなど、特異度の低いカテゴリーに分類される症例もあった (Figure 2-3)。初診時における両診断基準のカテゴリーには強い相関関係が認められ

た (Spearman の $\rho = 0.79$ 、 $p < 0.001$).

● 登録時, 直近評価時

登録時には, MDS criteria で Clinically Established MSA が 40 例 (57.1%), Clinically Probable MSA が 15 例 (21.4%), Possible Prodromal MSA が 4 例 (5.7%), M-negative が 11 例 (15.7%) であった (Figure 2-1). 一方, Second consensus statement では Probable MSA が 48 例 (68.6%), Possible MSA が 12 例 (17.1%), S-negative が 10 例 (14.2%) であった (Figure 2-2). 登録時には自律神経障害や急速な進行など支持的所見に該当する症例が増加し, より高いカテゴリーに分類される傾向がみられた. 直近評価時には, MDS criteria で Clinically Established MSA が 52 例 (74.3%), Clinically Probable MSA が 10 例 (14.3%), Possible Prodromal MSA が 3 例 (4.3%), M-negative が 5 例 (7.1%) であった (Figure 2-1). Second consensus statement では Probable MSA が 55 例 (78.6%), Possible MSA が 11 例 (17.7%), S-negative が 4 例 (5.7%) であった (Figure 2-2). いずれの診断基準でも, 自律神経症状が一貫して乏しい症例はどのカテゴリーにも非該当となった. 登録時および直近評価時においても, MDS criteria と Second consensus statement のカテゴリーには相関関係が認められたが, 登録時は強度 ($\rho = 0.75$ 、 $p < 0.001$), 直近評価時では中等度であった ($\rho = 0.48$ 、 $p < 0.001$).

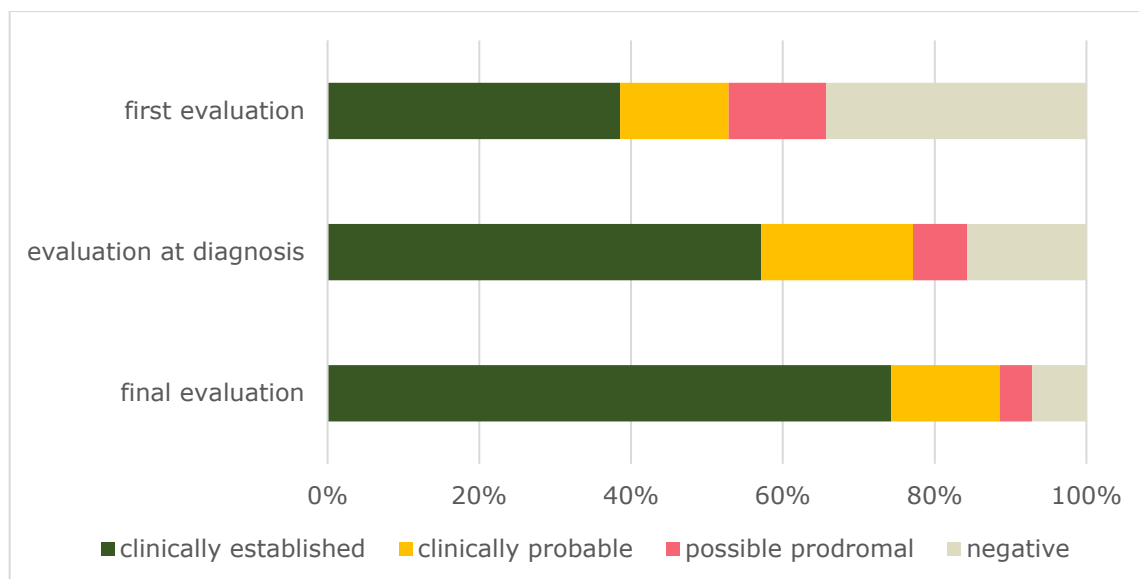


Figure 2-1: 評価時期別の MDS criteria カテゴリー人数

Second consensus statement

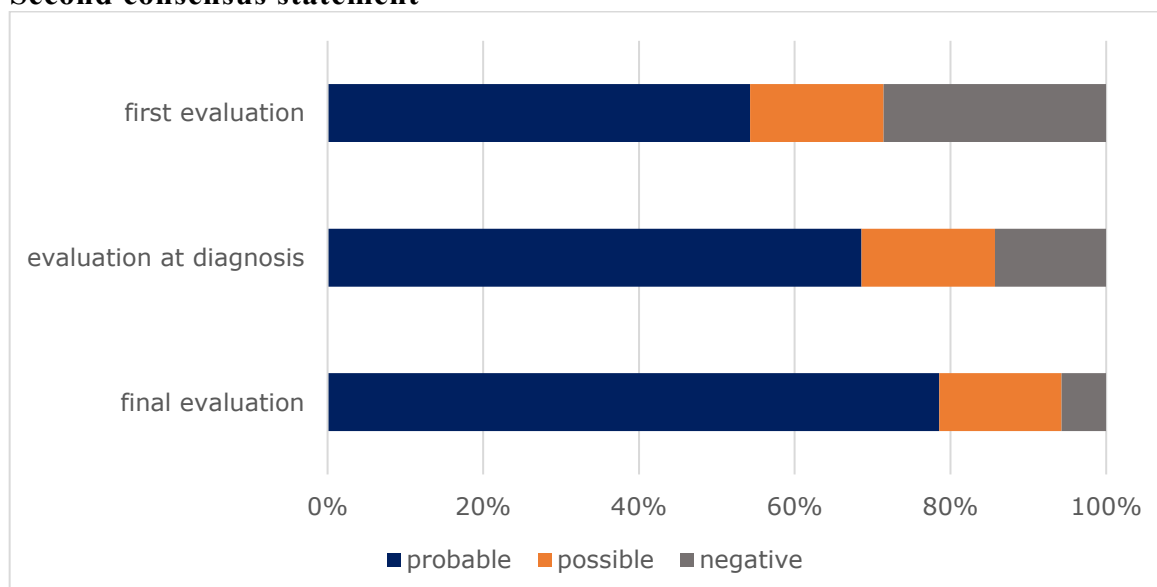
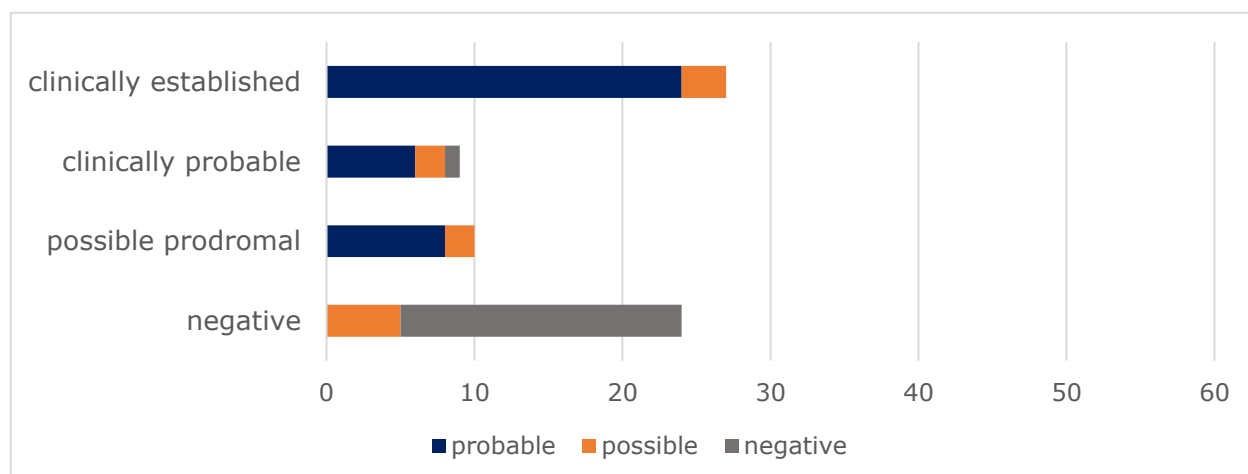
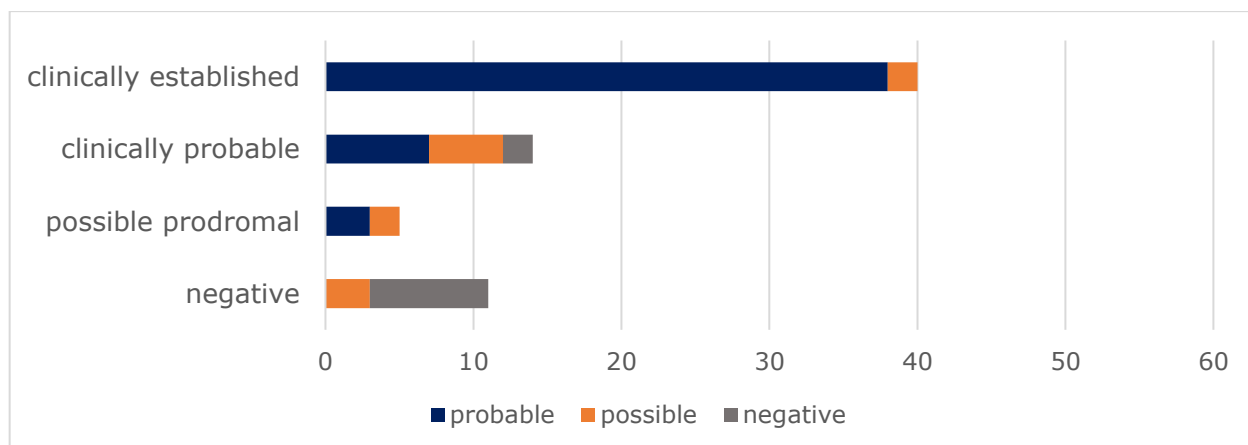


Figure 2-2: 評価時期別の Second consensus statement カテゴリー人数

初診時



登録時



直近評価時

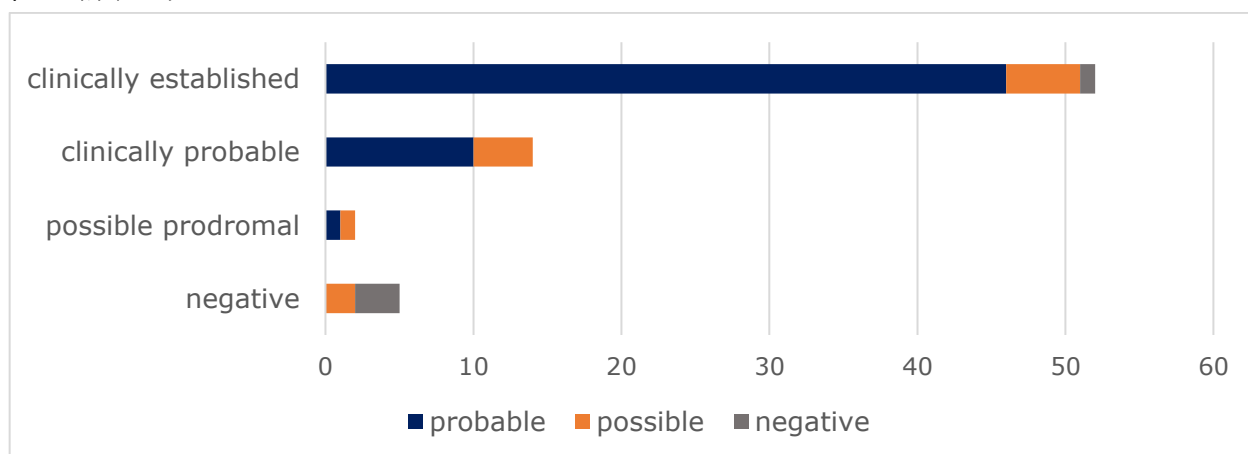


Figure 2-3: 評価時期別の MDS criteria と Second consensus statement のカテゴリー別の患者数

(2) MDS criteria と Second consensus statement の診断性能の比較

MDS criteria と Second consensus statement の感度・特異度、および PPV・NPV を、登録時と直近評価時で比較した。Non-MSA 群には他疾患 58 例 (Pism : 32 例, SCA : 26 例) が含まれた。MDS criteria では、登録時および診断時 (MSA : 発症から中央値 2.42 [IQR: 1.42-3.83] 年, Pism : 2.00 [IQR: 1.08-3.00] 年, SCA : 8.33 [IQR: 2.96-12.33] 年) において、Clinically Established MSA は感度 57.1%, 特異度 100%, PPV 100%, NPV 65.9%, Clinically Probable MSA は感度 77.1%, 特異度 94.8%, PPV 94.7%, NPV 77.5 %, Possible Prodromal MSA は感度 84.3%, 特異度 89.7%, PPV 90.8%, NPV 82.5% であった (Table 2-1)。直近評価時 (MSA : 4.59 [IQR: 2.73-6.73] 年, Pism : 4.50 [IQR: 2.42-6.67] 年, SCA : 10.58 [IQR: 5.63-16.79 年]) では、Clinically Established MSA は感度 74.3%, 特異度 100.0%, PPV 100%, NPV 76.3%, Clinically Probable MSA は感度 90.0%, 特異度 93.1%, PPV 94.0%, NPV 88.5%, Possible Prodromal MSA は感度 92.9%, 特異度 87.9%, PPV 90.3%, NPV 91.1% であった (Table 2-2)。一方、Second consensus statement では、診断時において Probable MSA は感度 68.6%, 特異度 96.6%, PPV 96.0%, NPV 71.8%, Possible MSA は感度 85.7%, 特異度 91.4%, PPV 92.3%, NPV 84.1 であった (Table 2-1)。直近評価時では、Probable MSA は感度 78.6%, 特異度 93.1%, PPV 93.2%, NPV 78.3%, Possible MSA は感度 94.3%, 特異度 79.3%, PPV 84.6%, NPV 92.0% であった (Table 2-2)。感度に関しては Second consensus statement の Possible MSA が、特異度に関しては MDS criteria の Clinically Established MSA が、登録時・直近評価時ともに最も高い値を示していた。ROC 曲線解析においては、MDS criteria および Second consensus statement の各カテゴリーはいずれも高い AUC を示した。特に MDS criteria は進行期においても診断性能が良好に維持されていた (Figure 2-4, 2-5)。

Table 2-1: 登録時における MDS criteria と Second consensus statement の感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
MDS criteria				
Clinically Established MSA	0.571	1.000	1.000	0.659
Clinically Probable MSA	0.771	0.948	0.947	0.775
Possible Prodromal MSA	0.843	0.897	0.908	0.825
Second consensus statement				
Probable MSA	0.686	0.966	0.960	0.718
Possible MSA	0.857	0.914	0.923	0.841

Table 2-2: 直近評価時における MDS criteria と Second consensus statement の感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
MDS criteria				
Clinically Established MSA	0.743	1.000	1.000	0.763
Clinically Probable MSA	0.900	0.931	0.940	0.885
Possible Prodromal MSA	0.929	0.879	0.903	0.911
Second consensus statement				
Probable MSA	0.786	0.931	0.932	0.783
Possible MSA	0.943	0.793	0.846	0.920

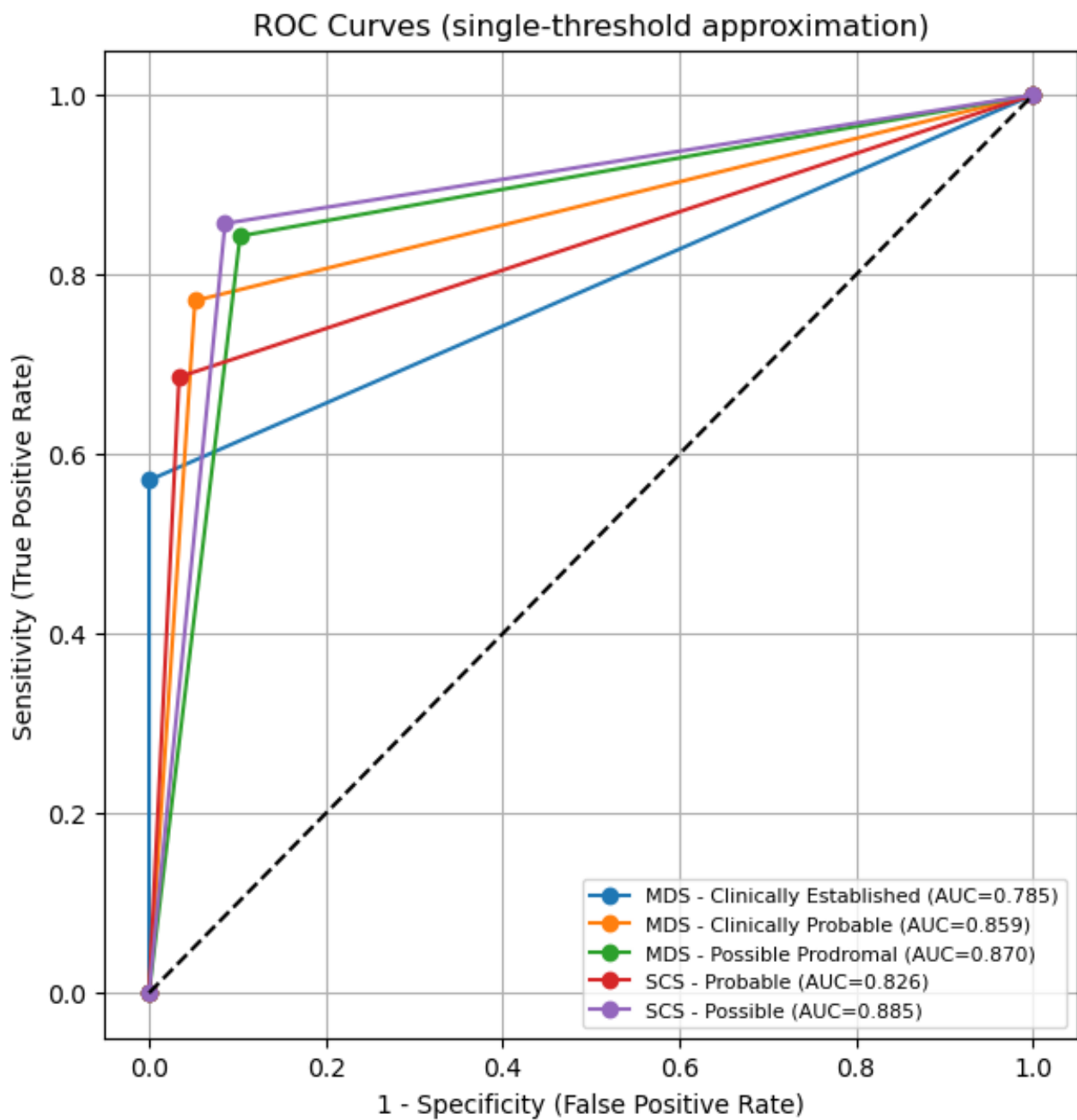


Figure 2-4: 登録時における，各診断基準の ROC 曲線

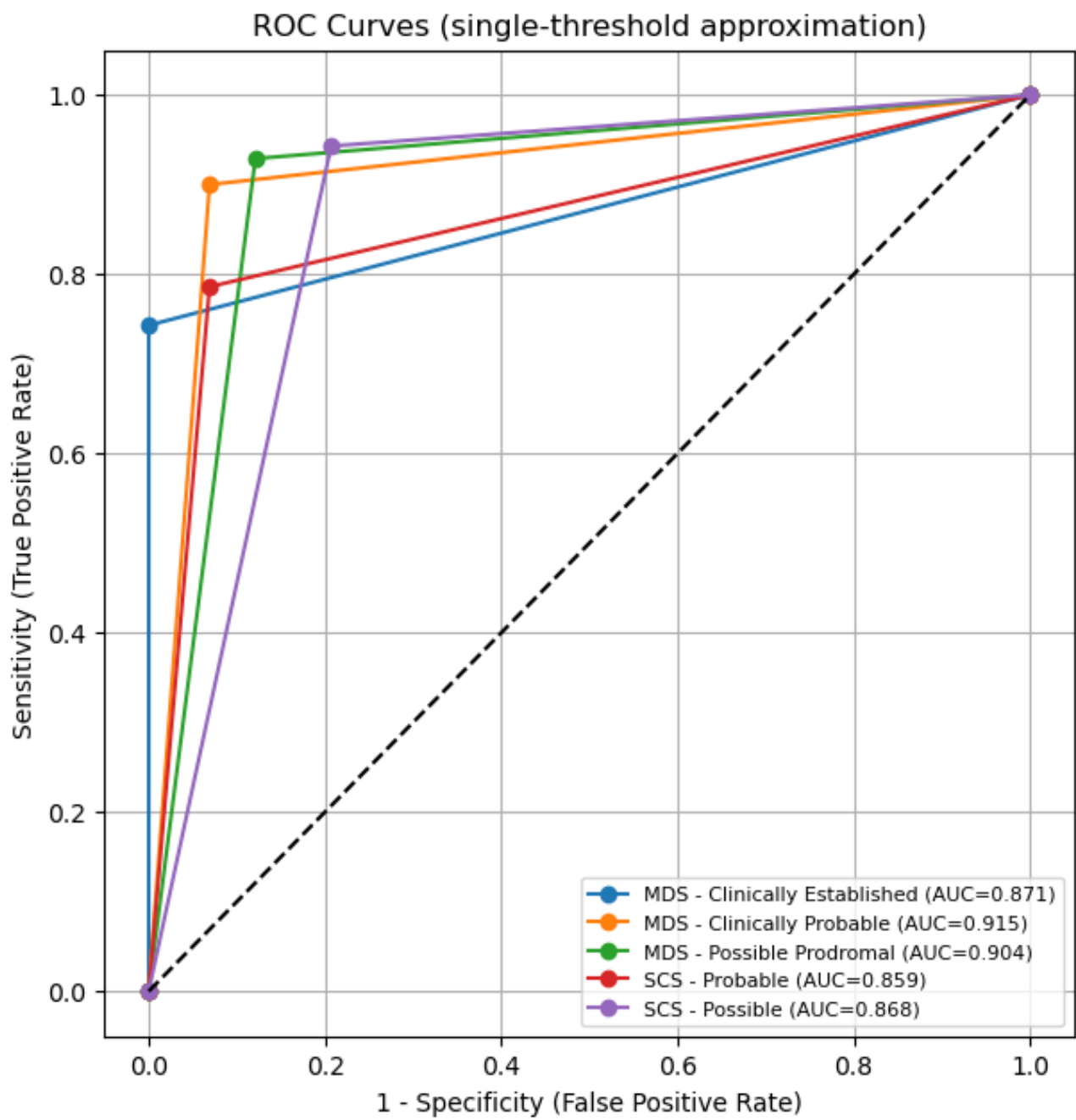


Figure 2-5: 直近評価時における，各診断基準の ROC 曲線

(3) MDS criteria 各評価項目の鑑別能の評価

MDS criteria の各評価項目について、MSA と non-MSA の鑑別に有用な項目を検討した。登録時に MSA 群で有意に多かったのは、自律神経症状のうちの尿失禁と残尿、起立性低血圧、小脳性運動失調の項目すべて、レボドパ不応性のパーキンソニズム、MRI における被殻萎縮、橋の萎縮、中小脳脚萎縮・高信号、小脳萎縮、橋十字徴候、被殻外側異常信号、発症から 3 年以内の急速な進行、中等-高度姿勢不安定、高度の言語障害、高度の嚥下障害、Babinski 徴候、姿勢異常、喘鳴、吸気性のため息、勃起障害であった。直近評価時では登録時の項目に加えて、100mL 以上の残尿、パーキンソニズムが有意となり、レボドパ不応性のパーキンソニズムは有意差が認められなくなった (Table 2-3)。また Pism 患者 (n=32) と SCA 患者 (n=22) それぞれと MSA 患者と評価を行うと、登録時にいずれも MSA 群で有意に多かったのは、尿失禁、起立性低血圧、中小脳脚萎縮・異常信号、橋萎縮、橋の十字徴候、被殻外側異常信号、発症から 3 年以内の急速な進行、中等-高度姿勢不安定、高度の言語障害、Babinski 徴候、喘鳴、勃起障害であった。直近評価時では、診断時の項目に加え発症から 3 年以内の高度の嚥下障害が有意となった一方、MRI での中小脳脚異常信号や発症から 3 年以内の急速な進行の有意差が消失した (Table 2-4)。

Table 2-3: MDS criteria の評価項目と MSA・非 MSA 患者の比較

項目	診断時			直近		
	MSA	Non-MSA	p 値	MSA	Non-MSA	p 値
自律神経障害						
尿失禁	29	4	<0.001	32	7	<0.001
残尿 (≥100ml)	12	5	0.196	19	7	0.046
残尿 (残尿量問わず)	35	10	<0.001	40	15	<0.001
起立性低血圧(20/10mmHg 以上)	44	9	<0.001	52	16	<0.001
小脳症状						
小脳性構音障害	48	20	<0.001	52	20	<0.001
四肢失調	63	25	<0.001	67	25	<0.001
小脳性眼球運動障害	48	22	<0.001	50	22	<0.001
歩行運動失調	55	29	<0.001	57	31	0.001
パーキンソン症状						
レボドパ不応性のパーキンソニズム	28	10	0.006	31	15	0.477
パーキンソニズム (レボドパ不応性も含む)	31	23	0.719	34	24	0.001
MRI 所見						
被殻萎縮	21	5	0.004	23	5	<0.001
橋萎縮	52	12	<0.001	53	12	<0.001
中小脳脚萎縮	54	12	<0.001	57	13	<0.001
小脳萎縮	61	24	<0.001	63	24	<0.001
橋十字徴候	53	4	<0.001	56	4	<0.001

被殻外側異常信号	20	1	<0.001	20	1	<0.001
中小脳脚異常信号	39	9	<0.001	42	15	<0.001
支持的運動症状所見						
発症から3年以内の急速な進行	45	13	<0.001	50	17	<0.001
発症から3年以内の中等-高度姿勢不安定	43	9	<0.001	48	9	<0.001
発症から3年以内の高度の言語障害	25	3	<0.001	26	5	<0.001
発症から3年以内の高度の嚥下障害	10	0	0.002	11	0	<0.001
四肢ジスキネジアがないのにレボドパによって誘発又は悪化する頭頸部ジストニア	3	2	1.000	3	1	0.627
他疾患で説明困難な Babinski 徴候	35	1	<0.001	39	1	<0.001
ミオクローヌス様の姿勢時または動作時振戦	3	5	0.467	4	5	0.731
姿勢異常	9	1	0.022	10	0	0.002
支持的非運動症状所見						
喘鳴	16	0	<0.001	18	0	<0.001
吸気性のため息	6	0	0.032	9	0	0.006
冷たく変色した手足	2	0	0.500	2	1	1.000
勃起障害(男性のみ)	15	1	<0.001	17	0	<0.001
病的泣き笑い	1	0	1.000	1	1	1.000

Table 2-4: MDS criteria の評価項目と MSA・パーキンソン症候群、脊髄小脳変性症患者の比較

項目	診断時					最終				
	MSA	pism	p 値	SCA	p 値	MSA	pism	p 値	SCA	p 値
自律神経障害										
尿失禁	29	4	0.006	0	<0.001	32	7	0.028	0	<0.001
残尿 (≥100ml)	12	5	1.000	0	0.032	19	7	0.632	0	0.001
残尿 (残尿量問わず)	35	9	0.052	1	<0.001	40	14	0.583	1	0.006
起立性低血圧 (20/10mmHg 以上)	44	8	<0.001	1	<0.001	52	15	0.013	1	<0.001
小脳症状										
小脳性構音障害	48	1	<0.001	19	0.804	52	1	<0.001	19	1.000
四肢失調	63	1	<0.001	24	1.000	67	1	<0.001	24	0.610
小脳性眼球運動障害	48	0	<0.001	22	0.013	50	0	<0.001	22	0.288
歩行運動失調	55	9	<0.001	20	1.000	57	11	<0.001	20	0.774
パーキンソン症状										
レボドパ不応性のパーキンソニズム	28	8	0.182	2	0.002	31	13	0.830	2	0.105
パーキンソニズム (レボドパ不応性も含む)	31	13	0.056	2	<0.001	34	22	0.086	2	0.088
MRI 所見										
被殻萎縮	21	4	0.082	1	0.006	23	4	0.032	1	0.003
橋萎縮	52	4	<0.001	8	<0.001	53	4	<0.001	8	<0.001
中小脳脚萎縮	54	3	<0.001	9	<0.001	57	4	<0.001	9	<0.001
小脳萎縮	61	0	<0.001	24	0.721	63	0	<0.001	24	1.000
橋十字徴候	53	0	<0.001	4	<0.001	56	0	<0.001	4	<0.001

被殻外側異常信号	20	0	<0.001	1	<0.001	20	0	<0.001	1	0.010
中小脳脚異常信号	39	8	0.005	1	<0.001	42	14	0.139	1	<0.001
支持的運動症状所見										
発症から3年以内の急速な進行	45	13	0.032	0	<0.001	50	17	0.078	0	<0.001
発症から3年以内の中等-高度姿勢不安定	43	8	0.001	1	<0.001	48	8	<0.001	1	<0.001
発症から3年以内の高度の言語障害	25	3	0.008	0	<0.001	26	5	0.037	0	<0.001
発症から3年以内の高度の嚥下障害	10	0	0.029	0	0.057	11	0	0.016	0	0.032
四肢ジスキネジアがないのにレボドパによって誘発又は悪化する頭頸部ジストニア	3	2	0.648	0	0.561	3	1	1.000	0	0.561
他疾患で説明困難な Babinski 徴候	35	0	<0.001	1	<0.001	39	0	<0.001	1	<0.001
ミオクローヌス様の姿勢時または動作時振戦	3	4	0.201	0	1.000	4	4	0.255	1	1.000
姿勢異常	9	1	0.165	0	0.108	10	0	0.029	0	0.057
支持的非運動症状所見										
喘鳴	16	0	0.002	0	0.005	18	0	<0.001	0	0.002
吸気性のため息	6	0	0.173	0	0.186	9	0	0.054	0	0.108
冷たく変色した手足	2	0	1.000	0	1.000	2	1	1.000	0	1.000
勃起障害(男性のみ)	15	1	0.002	0	0.002	17	0	<0.001	0	<0.001
病的泣き笑い	1	0	1.000	0	1.000	1	1	0.531	0	1.000

(4) 簡易診断基準の構築と診断能評価

Pism 患者，SCA 患者との比較により，診断時，直近評価時においていずれに対しても有意に MSA で多く認められた項目を抽出した．その結果，自律神経症状として尿失禁あるいは起立性低血圧，MRI 所見として中小脳脚萎縮，橋萎縮，橋十字徴候，被殻外側異常信号，支持的所見として発症から 3 年以内の中等-高度姿勢不安定，高度の言語障害，Babinski 徴候，喘鳴，勃起障害が選択された．これらの項目を組み合わせ，簡易版 MDS criteria (NARROW criteria) を作成し，登録時の所見において，従来の MDS criteria (USUAL criteria) と比較した．Clinically Established MSA および Clinically Probable MSA の構成要件は NARROW criteria と USUAL criteria のいずれも同様であるが，今回は red flags を考慮せず評価した．

その結果，NARROW criteria における Clinical Established MSA の診断は特異度が 1.00 で偽陽性が認められなかった一方で感度は 0.5 にとどまり，典型例の診断には有用であるが早期例や非典型例では拾い上げが不十分であった．一方で Clinically Probable MSA の基準を適用すると感度が向上し，特異度はやや低下するものの全体として診断能のバランスが改善した (Table 2-5)．ROC 曲線解析の結果は，Clinically Established MSA の AUC は NARROW 0.750，USUAL 0.783 ($p=0.134$)，Clinically Probable MSA では NARROW 0.787，USUAL 0.795 ($p=0.730$) であり，いずれの基準においても AUC に有意な差は認められなかった．したがって，簡易版診断基準も従来基準と同等の診断精度を有することが示され，その有用性が確認された (Figure 2-6)．

Table 2-5: NARROW criteria と USUAL criteria の診断精度の比較

n	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
NARROW: Clinically Established MSA	0.500	1.000	1.000	0.624
NARROW: Clinically Probable MSA	0.729	0.845	0.850	0.721
USUAL: Clinically Established MSA	0.600	0.966	1.000	0.955
USUAL: Clinically Probable MSA	0.814	0.776	0.814	0.776

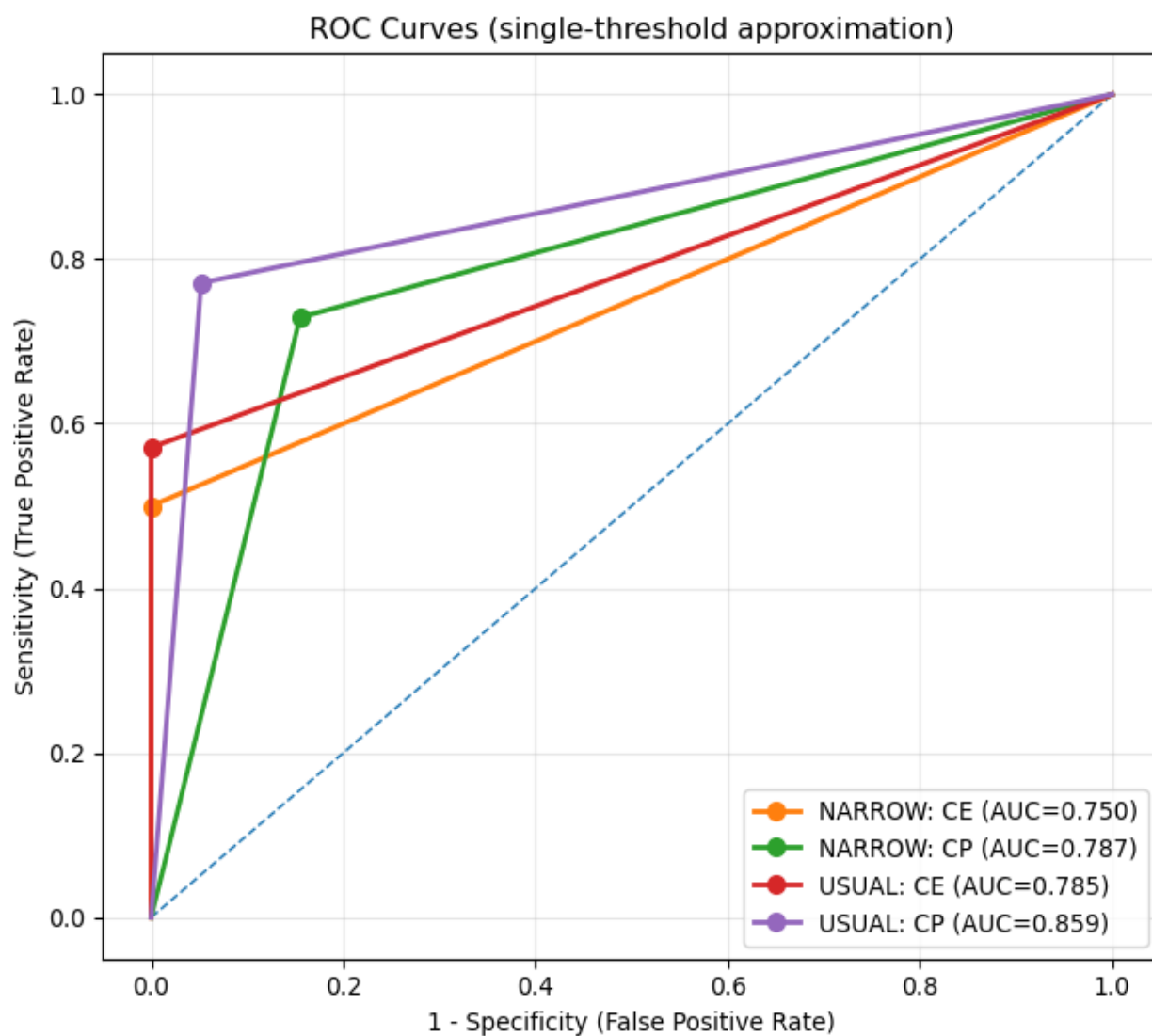


Figure 2-6: NARROW criteria と USUAL criteria の ROC 曲線
CE: Clinically Established MSA, CP: Clinically Probable MSA

考察

本研究では、MSA 患者 70 例を対象に 2022 年に発表された MDS criteria と Second consensus statement の比較を行い、MDS criteria の特徴を明らかにした。MDS criteria は Second consensus statement よりも数値基準が厳密に設定されており、初回評価時には高い特異度を示すカテゴリーに分類されにくい傾向がみられた。一方で、新設された Possible Prodromal MSA カテゴリーにより、Clinically Established MSA や Clinically Probable MSA に該当しない症例を包含でき、症状進行に伴い再分類される例が多いことから、長期的なフォローアップの重要性が示唆された。

MDS criteria が発表される以前に、Second consensus statement の問題点としていくつかの要素が挙げられていた(Stankovic I et al. 2019)。そのうちの 1 つは診断精度の問題として、従来の診断基準は確定診断の診断に至るまでに病理学的な評価が必要であったことであり、Definite MSA の診断には剖検を余儀なくされていた。この問題点はより特異度を重視する評価項目を追加することで解決できる問題と考えられた。その特異性に必要な項目として MRI や核医学検査による画像所見、および残尿量や起立性低血圧のような自律神経症状の数値化などの客観的指標の導入などが挙げられた。また他にも曖昧であった MSA の非支持因子および除外因子の区別を明確にすること、レボドパ反応性の定義、家族歴や高齢発症などの診断にあまり重要でない項目や自律神経症状が目立たない患者・非典型的な患者の扱いについてなどが課題となっていた。

今回、MDS criteria と second consensus statement において傾向に変化がみられた要因としては、やはり MDS criteria の評価項目において MRI 所見が加わったこと、除外基準が明確になったことが影響していると考えられる。また起立性低血圧の基準が値・観察時間共に緩和されたことで、従来の診断基準では Possible MSA であった症例が、MDS criteria でより特異度が高い Clinically Established MSA に分類されるケースもみられた。さらに、本研究では該当した症例はなかったものの、75 歳以上の発症や認知症発症などの非支持因子が削除されたことにより、従来の基準で診断に至らなかった症例が MDS criteria では診断可能となる可能性もある。

感度・特異度の観点では、MDS criteria における Clinically Established MSA の特異度は 100%であり診断の確実性が高いことが示された。さらに Clinically Probable MSA を含めることで、高い特異度を維持しながら感度を改善できる。Possible

Prodromal MSA も感度が高く、特異度も一定程度保たれていることから、早期段階での治験登録や病態修飾療法の介入対象として有用であると考えられる。初期診断で基準を満たさない症例についても、繰り返し評価を行うことで確実な診断につながる可能性があり、上記に挙げられた Second consensus statement における課題が解決されていると判断できる。

評価項目の検討では、対照群における背景疾患の差異により一部の有意差は解釈に注意を要するものの、特に登録時、直近評価時いずれの時期においても、尿失禁や起立性低血圧を含む自律神経症状、MRI 所見として中小脳脚萎縮、橋萎縮、橋十字徴候、被殻外側異常信号、支持的所見として発症から 3 年以内の中等-高度姿勢不安定、高度の言語障害、Babinski 徴候、喘鳴、勃起障害の所見を認める例が MSA 患者で有意に多かった。一方で MDS criteria は評価項目が多く、実臨床で全てを網羅的に評価することは困難である可能性がある。そこで、本研究では上記の所見に加え、小脳性運動失調またはパーキンソニズムを組み合わせた簡易版 MDS criteria を作成し、従来の MDS criteria と比較を行った。その結果、Clinically Established MSA および Clinically Probable MSA においても感度・特異度はほぼ維持され、診断精度が同等であることが示された。今回の解析では除外基準を考慮できなかったが、これらを組み合わせることによってさらなる診断能の向上が期待される。簡易的な診断基準を用いることで、実臨床での導入のしやすさと早期診断の確実性を両立でき、速やかな治療導入や方針決定につながると考えられる。

本研究の限界として、第一に後方視的研究であるため、支持的所見やバイオマーカーの一部はカルテ記載がなく評価できなかった。特に初診時では tilt 試験や残尿測定、ポリソムノグラフィによる RBD の有無は必ずしも評価できておらず、自律神経障害や非運動症状の一部は偽陰性となった可能性がある。第二に、起立性低血圧の評価は 10 分間の tilt 試験ではなく起立後 2～3 分の測定にとどまる症例が多く、分類不能患者や Possible Prodromal MSA に分類された患者の中に Clinically Probable MSA 以上に該当する例が含まれている可能性がある。これらの項目については、実臨床において全例に網羅的評価を行うことは困難であり、他の評価項目や指標によって補完することが望まれる。第三に、病理学的検討を行っていないため、臨床診断と病理診断が乖離している可能性がある。実際に HoRC-MSA 登録時には指定難病の臨床調査個人票が参照されており、自律神経症状のうち各診断基準の評価項目に含まれていない便秘を根拠に診断されていた例も認められた。このように、臨床現場での診断にはやや広い解釈が含まれ得るため、診断基準に基づく分類との間で乖離が生じる可能性

がある。したがって、判定にあたっては慎重な解釈が求められる。病理学的に検証した既報はいくつかあり (Virameteekul S et al. 2023; Sekiya H et al. 2023), Clinically Established および Clinically Probable の感度は, Virameteekul らでは発症 3 年以内の症例においてそれぞれ 20.4%, 62.1%, Sekiya らでは 16%, 64% と報告されている。一方, 特異度は Virameteekul らで 100%, 95.3%, Sekiya らで 99%, 74% であった。本研究の結果と比較すると感度はやや低く, HoRC-MSA 登録例には臨床的には MSA と判断されても病的には他疾患である症例が含まれている可能性がある。しかし, 本研究では臨床診断に基づき経時的にカテゴリー間の推移を追跡できた点に意義があり, 診断基準の実用的評価を行うことができたと考えられる。

さらに, MDS criteria は Possible Prodromal MSA のカテゴリーを活用することで発症早期の診断を可能とする点で, 今後の治験デザインや病態修飾療法の対象選定において極めて重要な役割を果たすと考えられる。現在進行中の α シヌクレイン標的治療や神経炎症抑制療法はいずれも早期介入が前提とされており, 臨床的に Possible Prodromal MSA と診断された段階で治験登録が可能になれば, より効果的な病態修飾戦略が実現しうる。また, Possible Prodromal MSA は評価項目が比較的少なく, 評価内容も簡便であることから, 実臨床においても導入しやすい。したがって, MDS criteria は単なる診断基準にとどまらず, 今後の治療開発を支える臨床的枠組みとして重要な意義を有するといえる。

3. 侵襲的治療と突然死リスク

方法

HoRC-MSA 登録患者のうち、臨床個人調査票または電子カルテ情報を参照できる症例を抽出し、臨床経過および侵襲的治療内容について検討した。さらに、検査データや臨床スケールスコアなどより詳細な臨床記録を得られた症例については、発症早期に気管切開および突然死のイベントが発生するリスク因子を検討した。発症早期の期間は、MSA 患者の多くが発症から約 6 年で臥床状態となり、平均生存期間が 6～10 年であることから (Fanciulli A et al. 2015)、発症 5 年以内と定義した。

評価項目には、年齢、性別、発症時期、死亡時期などの患者背景、神経内科医による神経症状（パーキンソニズム、小脳性失調など）、UMSARS や BI を含む臨床スケール評価、尿失禁や便秘の有無に関する問診、血圧、残尿の有無、脳 MRI 所見を含めた。特に神経所見および MRI 所見については、診断時の所見を対象に MDS criteria の評価項目を適用し、統計的安定性および過学習を回避するため、診断時に少なくとも 10 例以上に認められた所見のみを解析対象とした。この基準は、1 変数あたりの最小イベント数に関する従来の推奨に基づいている (Peduzzi P et al. 1996)。また、検査所見としてアプノモニターによる AHI 値、耳鼻咽喉科による声帯開大不全（覚醒時、睡眠時）の有無も解析に含めた。

さらに臨床調査個人票からは、胃瘻・腸瘻・食道瘻造設または経鼻胃管挿入による経腸栄養、中心静脈栄養の開始、気管切開、人工呼吸器装着を含む侵襲的治療の有無や実施日を収集した。特に、指定難病新規登録時の調査票を入手できた症例では、直近の更新時調査票と比較し、mRS や介護度の推移についても評価した。

また、患者を早期イベント群と対照群に分類し、各評価項目をもとにリスク因子を解析したうえで、それらの因子に基づく早期イベント予測モデルの構築を目的とした。なお、死亡原因が心筋梗塞や悪性腫瘍など明確に特定できた症例は解析から除外した。

統計学的手法

患者背景および臨床指標は記述統計により示した。連続変数のうち正規分布に近い項目（年齢、罹病期間など）は平均±SD で、分布に偏りのある項目（AHI、UMSARS スコアなど）は中央値（IQR）で記載した。カテゴリ変数は件数および割合（%）で示した。診断後の生存期間は、経腸栄養（胃瘻・腸瘻・食道瘻または経管

栄養) および気管切開の有無に基づき, ①両方施行, ②経腸栄養のみ施行, ③気管切開のみ施行, ④いずれも未施行の 4 群間でログランク検定および Cox 比例ハザード回帰分析を用いて比較した. 早期イベントのリスク因子に関する多変量解析では, 説明変数の欠損値を連鎖方程式による多重代入法 (Multiple Imputation by Chained Equations: MICE) で補完した. 加えて結果の信頼性を高めるため, 単変数解析や, ステップワイズ法 {Akaike Information Criterion (AIC) に基づく変数選択} を組み合わせた多変数回帰分析を実施した. 過学習や多重共線性, 計算エラーを回避するため, 説明変数は患者背景, 検査結果, 臨床症状, MRI 所見のカテゴリーに分けて解析を行った. また解析可能な人数が限られている死亡年齢や, 覚醒時・睡眠時それぞれの声帯開大不全, さらに女性にはみられない勃起障害については, 多変数解析において説明変数から除外した. 有意水準は $p < 0.05$, 95%CI を用いた. 統計解析は Python および Statcel5 (Microsoft, Redmond, WA, USA) を用いて実施した.

予測モデルの構築

ロジスティック回帰分析で有意差が認められた説明変数を組み合わせ, 多変数回帰分析, サポートベクターマシン, ランダムフォレスト, XGBoost による機械学習モデルを構築し, 判別能を検証した. この結果をもとに特徴量を検討し, 予後予測のための臨床スケールを作成した. 特徴量ごとのスコアの重みづけ方法としては, ①単純加算 (各項目 1 点), ②ロジスティック回帰の β 係数に基づく加重法, ③LASSO ロジスティック回帰に基づく変数選択と加重法, ④XGBoost における特徴量重要度に基づく加重法, を比較した. なお, 各モデルのハイパーパラメータは過学習抑制と安定性を考慮した一般的な固定値を用いた. LASSO 回帰は L1 正則化

(solver=liblinear, C=1.0, 最大反復 500 回) とし, ランダムフォレストは推定木 300 本, 乱数シード 42, そのほかはデフォルト設定とした. XGBoost は推定木 400 本, 深さ 3, 学習率 0.05, サブサンプリング 0.8, L2 正則化 $\lambda = 1.0$, 乱数シード 42 とした. 各モデルについて AUC, 感度, 特異度を算出し, 最終的には性能と臨床応用の容易さを考慮して最適なスコア算出法を選定し, 早期イベント群と対照群のスコア差を Mann-Whitney U 検定を用いて比較した.

使用した予測モデル

- ・ロジスティック回帰 (Logistic Regression)

ロジスティック回帰は, 二値のアウトカムの予測に広く用いられる一般化線形モデル

である。線形結合した説明変数をシグモイド関数に通すことで、0 から 1 の範囲の発生確率を推定する。モデルの推定には尤度関数を最大化する方法が用いられ、結果はオッズ比として解釈可能であるため、臨床的な解釈性が高い (Hosmer DW and Lemeshow S. 2000)。多変数解析により交絡因子の調整が可能である一方、非線形性や複雑な相互作用を十分に表現することは難しい。LASSO ロジスティック回帰は、ロジスティック回帰に L1 正則化 を導入した手法であり、尤度関数に回帰係数の絶対値和に比例する罰則項を加えて推定を行う。これにより不要な変数の係数がゼロに縮小され、変数選択と予測モデルの構築を同時に行える点が特徴である (Tibshirani R. 1996)。

- ・サポートベクターマシン (Support Vector Machine: SVM)

SVM は、分類問題においてクラス間を分ける最適な超平面を探索するアルゴリズムである。特徴は、マージン (境界から最も近いデータ点までの距離) を最大化することで汎化性能を高める点にある (Cortes C and Vapnik V. 1995)。線形分離が困難な場合には、カーネル関数を用いて高次元空間に写像し、非線形な分離を可能とする。少数例や高次元データに対して安定した性能を示すが、結果の解釈性は低く、境界を定めるパラメータ調整の影響を受けやすい。

- ・ランダムフォレスト (Random Forest: RF)

ランダムフォレストは Bootstrap Aggregating の考え方にに基づき、複数の決定木を構築し、それらの多数決あるいは平均によって予測を行うアンサンブル学習法である (Breiman L. 2001)。各決定木は異なるサブサンプルと変数選択を用いて学習されるため、過学習が抑制され、安定した予測性能を示す。さらに、変数重要度を算出できる点も利点である。ただし、全体としてのモデルはブラックボックスとなりやすく、解釈性はロジスティック回帰に劣る。

- ・ブースティング法 (Boosting, 特に XGBoost)

ブースティングは、弱学習器を逐次的に構築し、前段の誤分類例に重みを置きながら学習を重ねることで予測性能を高める手法である。一般的に弱学習器としては決定木が用いられ、非線形な関係の表現が可能である。勾配ブースティング (Gradient Boosting) は、損失関数を勾配方向に最小化する枠組みであり、XGBoost はその効率化と正則化を実装したアルゴリズムである (Chen T and Guestrin C. 2016)。主要な特徴は、①計算効率の高さ、②過学習を防ぐ正則化の導入、③欠損値処理や特徴量サンプリングへの対応である。医療分野においても高い予測精度を示すことが報告されているが、パラメータ設定が複雑であり、結果の解釈性は限定的である。

結果

HoRC-MSA 患者のうち、214 例が今回の研究に組み込まれた。性別は男性 96 例 (44.9%)、女性 118 例 (55.1%) であった。病型は MSA-C が 145 例 (67.8%)、MSA-P が 51 例 (23.8%)、分類不能が 18 例 (8.4%) であった。HoRC-MSA 登録時点の Second consensus statement による診断カテゴリーは、Probable MSA が 136 例、Possible MSA が 37 例、不明が 41 例であった。経過中に死亡が確認されたのは 110 例であった。発症年齢の平均値は 61.41 ± 10.18 歳、死亡年齢の平均値は 72.03 ± 9.28 歳であり、発症から死亡までの期間の平均値は 8.65 ± 4.11 年であった。214 例のうち、指定難病新規申請時の臨床調査個人票を参照できたのは 112 例であった。発症から新規申請までの期間の中央値は 2.00 年 [IQR: 0.88–3.71 年]、発症から直近更新までは 5.83 年 [IQR: 3.88–8.46 年]、新規申請から直近更新時までの期間は 3.13 年 [IQR: 1.42–5.54 年] であった (Table3-1)。

発症年齢 (歳)	61.40 $\pm$ 10.18
性別 (M:F)	96:118
病型 (MSA-C : P : 分類不能)	145:51:18
死亡年齢 (際)	72.03 $\pm$ 9.28
発症から死亡まで (年)	8.65 $\pm$ 4.11
発症から新規申請までの期間 (年)	2.00 (IQR: 0.88–3.71)
発症から直近更新までの期間 (年)	2.83 (IQR: 3.88–8.46)
新規申請から直近更新までの期間 (年)	3.13 (IQR: 1.42–5.54)

Table3-1: 患者背景

(1) 介護区分と mRS の経時的推移

新規申請時の臨床調査個人票を参照できた 112 例について介護区分を評価した。新規申請時には介護認定を受けていない患者が 76 例と最も多く、要支援が 9 例、要介護 1 が 5 例、要介護 2 が 9 例、要介護 3 が 4 例、要介護 4 が 2 例、要介護 5 が 0 例であり、7 例は詳細不明であった。直近更新時には、介護認定を受けていない患者が 13 例、要支援が 14 例、要介護 1 が 16 例、要介護 2 が 15 例、要介護 3 が 7 例、要介護 4 が 13 例、要介護 5 が 18 例であり、16 例は詳細不明であった(Figure 3-1)。mRS については、新規申請時には mRS 2 が 24 例、3 が 46 例と最多であり、4 が 38 例、5 が 3 例であった (1 例は不明)。直近更新時には mRS 3 が 18 例、4 が 55 例と最多であり、5 が 36 例、2 が 2 例であった (1 例は不明)。要介護認定の取得率は新規申請時 27.6%から直近更新時には 86.5%に増加した。また、mRS の平均値は 3.18 から 4.14 に、中央値は 3 から 4 へと進行を示した(Figure 3-2)。

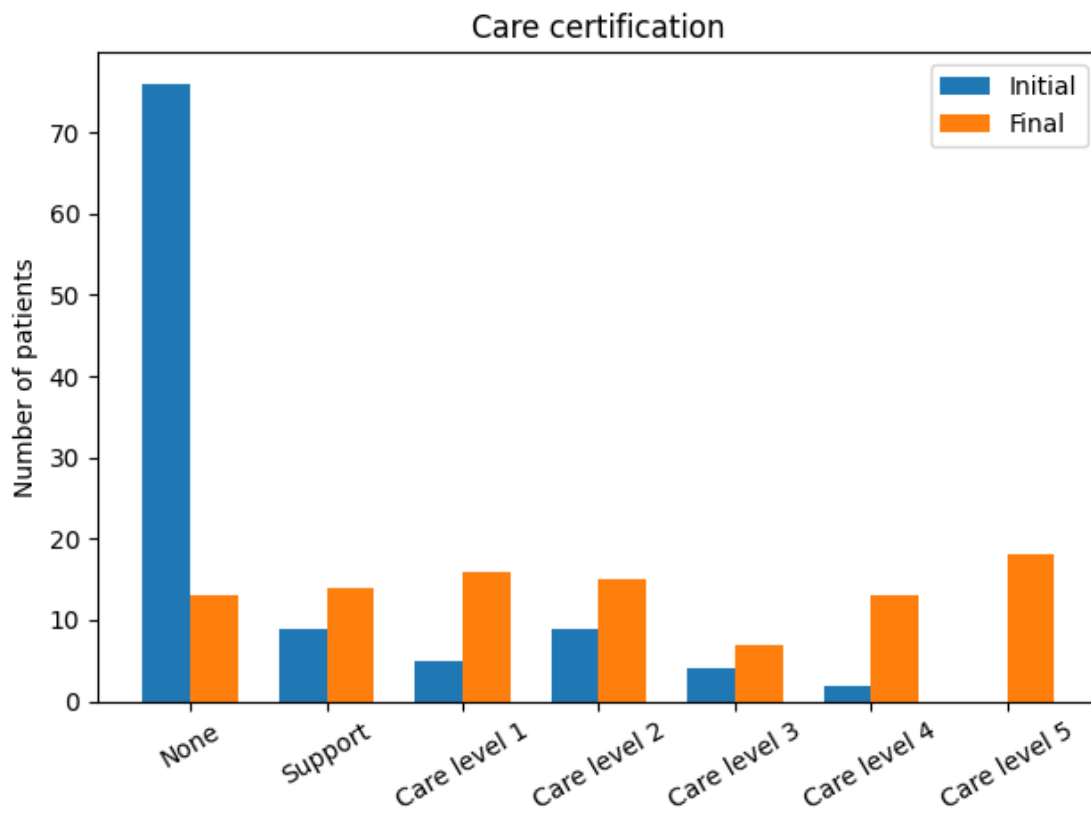


Figure 3-1: 評価時期別の介護区分

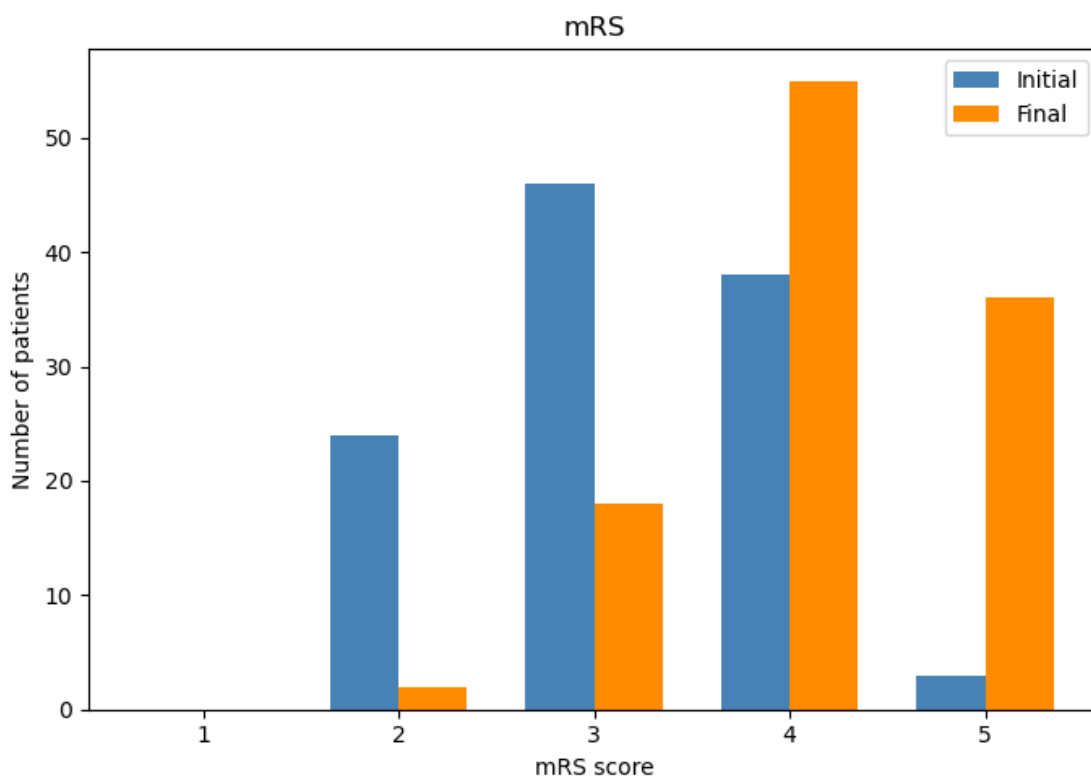


Figure 3-2: 評価時期別の mRS score

(2) 侵襲的処置の実施状況と生存期間との関連

評価対象となった214例のうち、胃瘻・腸瘻・食道瘻を作成した症例は60例、経鼻胃管挿入例は11例、経静脈栄養例は11例、気管切開例は41例、人工呼吸器装着例（BiPAPを除く）は11例であった。発症から施行までの期間は、それぞれ 6.73 ± 2.89 年、 8.03 ± 3.45 年、 7.85 ± 3.53 年、 6.97 ± 3.59 年、 10.85 ± 4.44 年であった。経腸栄養（胃瘻・腸瘻・食道瘻作成と経鼻胃管挿入含む）と気管切開（人工呼吸器装着を含む）のいずれも施行した患者（ $n=31$ ）の平均生存期間は 12.50 ± 5.15 年であり、いずれの処置も施行しなかった患者（ $n=134$ ）の 7.19 ± 5.04 年と比較して有意に延長していた（ $p=0.036$ ）（Figure 3-3, 3-4, Table 3-2）。一方、経腸栄養のみ、または気管切開のみを施行した場合には、生存期間の有意な延長は認められなかった（経腸栄養のみ vs 侵襲的治療未施行: $p=0.671$ ，気管切開のみ vs 侵襲的治療未施行: $p=0.456$ ）。さらに、Cox 比例ハザード回帰分析において発症年齢、性別、病型で共変量を調整したところ、有意差は消失した。発症年齢で有意差が認められたことから、年齢が治療選択に影響を与えていた可能性が示唆された。

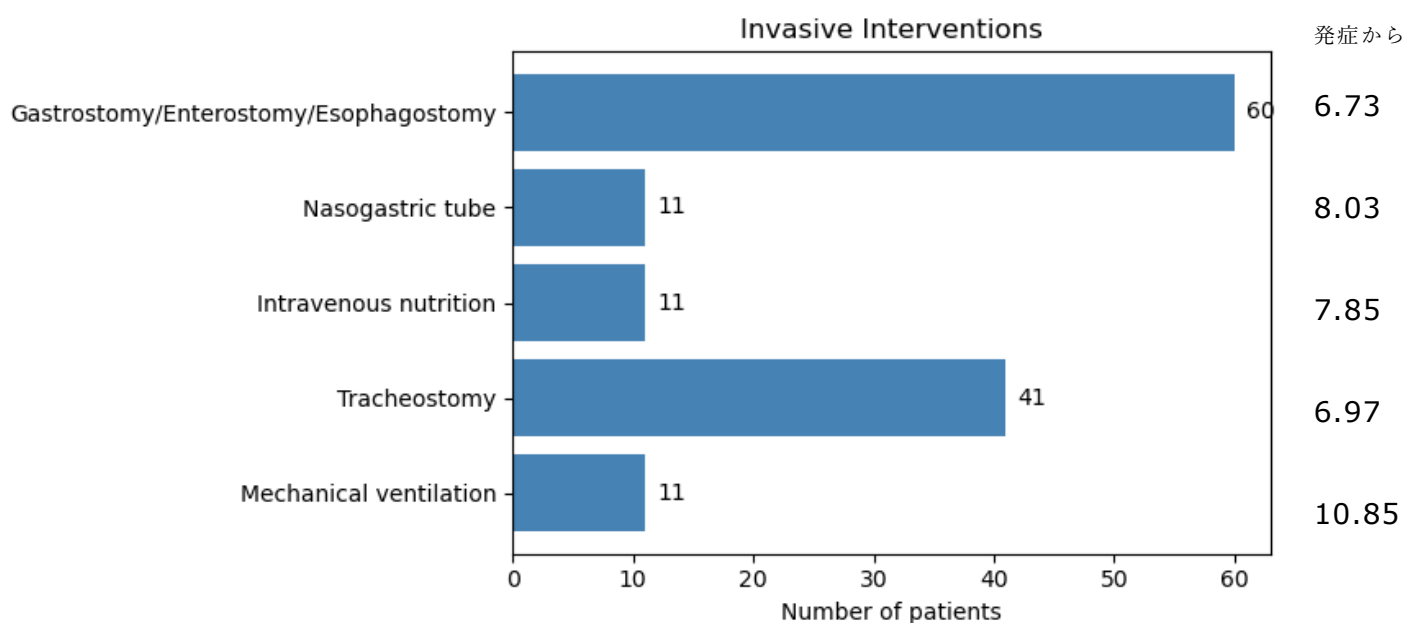


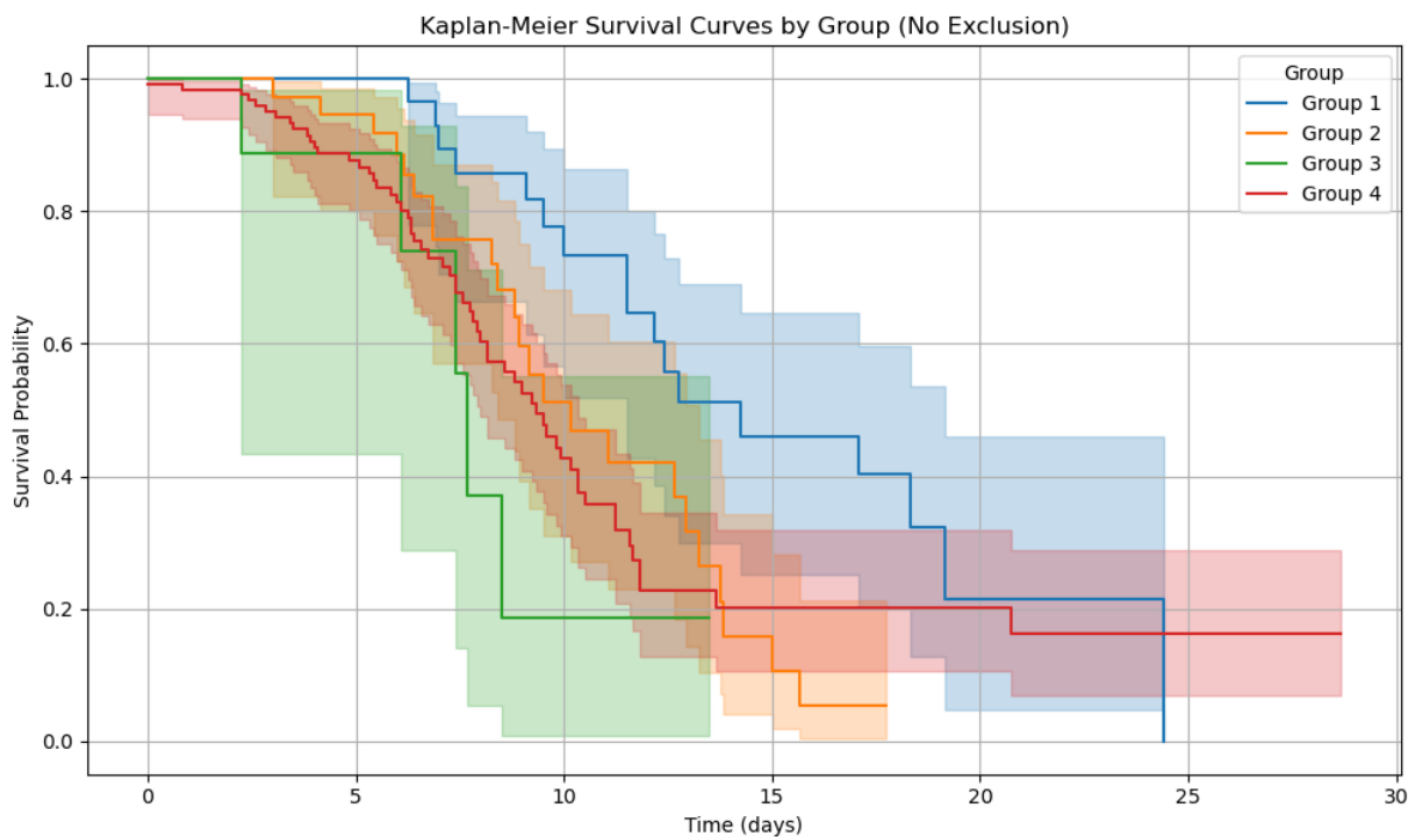
Figure 3-3: MSA 患者の侵襲的治療介入を行った患者数

Table 3-2: MSA 患者の侵襲的治療による生存期間

処置	なし (n=134)	経腸栄養 (n=39)	気管切開のみ (n=10)	両方 (n=31)	p 値
生存期間(年)	7.19±5.04	8.92±3.54	6.68±3.32	12.50±5.15	0.036

※group1:経腸栄養＋気管切開, group2:経腸栄養のみ, group3:気管切開のみ,
group4:なし

Figure 3-4: 侵襲治療別の生存曲線



(3) 早期イベント発生に関連するリスク因子の同定

詳細な臨床情報を得られた登録患者のうち、68例(早期イベント 19例, 対照群 49例)の臨床症状や検査結果について多変数ロジスティック回帰分析を用いて解析し、早期イベントのリスク因子について検討した。早期イベント群の発症年齢の平均値は 65.10 ± 10.14 歳であり、対照群の発症年齢の平均値 59.24 ± 8.96 歳と比較して優位に高齢であった($p=0.017$)。臨床症状については、診断時の起立性低血圧や喘鳴を認める患者が早期イベント群に有意に多く、排尿障害や小脳性運動失調、パーキンソニズムについては有意差を認めなかった。また、検査所見については診断時に行ったアプノモニター(発症後平均 2.86 年後)に AHI は、早期イベント群では中央値 32.45 [IQR:22.1–44.2]、対照群で中央値 11.25 [IQR:4.6–27.3]で有意差がみられた($p=0.009$)。うち、UMSARS partIVは有意な差を示し、特にオッズ比が 1 を下回ったことから、良好な ADL を有することがむしろ高いリスクと関連する可能性が示唆された。一方、その他の臨床スケールや MRI 所見については有意差を認めなかった。

単変量解析では、多変数解析で有意とされた UMSARS Part IVは有意差を示さなかったが、5 年以内に出現する声帯開大不全(覚醒時および睡眠時、または覚醒時単独)および発症から 3 年以内の嚥下障害において有意差を認めた。ステップワイズ法による変数選択後の多変数解析においても、初回の多変数解析で有意であった項目はほぼ引き続き有意性を保持しており、結果の頑健性が確認された。なお、MRI 所見は変数選択されなかった(Table 3-4, 3-4, 3-5)。

	早期イベント患者	対照患者	OR(95% CI)*	p 値*	OR(95% CI)**	p 値**	OR(95% CI)***	p 値***
n	49	19						
性別 (M:F)	25:24	8:11	6.54(0.69–62.00)	0.102	1.43(0.49-4.12)	0.510	5.43 (0.85-34.5)	0.073
病型 (MSA-C: P: 分類不能)	33:14:2	13:5:1	1.97 (0.44–8.69)	0.373	1.00(0.39-2.56)	0.994		
発症年齢 (歳)	59.24±8.96	65.10±10.14	1.17 (1.03-1.33)	0.017	1.07(1.01-1.14)	0.028	3.77 (1.32-10.8)	0.013
死亡年齢 (歳)	69.0±8.10	70.53±8.57			0.12(0.94-1.12)	0.584		
AHI	11.25 [IQR:4.6–27.3]	32.45 [IQR:22.1–44.2]	1.18(1.04–1.34)	0.009	1.07(1.01-1.13)	0.014	9.40 (2.71-32.60)	<0.001
5 年以内の声帯開大不全	7 (36) #	11 (17) #	1.61 (0.09–28.27)	0.747	7.60(2.09-27.66)	0.002		
覚醒時	3 (33) #	9 (16) #	-	-	13.28(2.84-62.14)	0.001		
睡眠時	5 (13) #	6 (9) #	-	-	3.20(0.54-18.98)	0.200		
5 年以内のいびきの指摘	20	10	0.86 (0.14–5.40)	0.869	3.06(0.96-9.72)	0.058		
診断時 UMSARS スコア								
Part I	15 [IQR:10–18]	16 [IQR:11.5–20.75]	1.35(0.98–1.85)	0.063	1.04(0.96.14)	0.388	8.50 (1.40-51.7)	0.020

Part II	14.5 [IQR:10.75–17.25]	17 [IQR:11.0–16.25]	1.25 (0.89–1.74)	0.200	1.05(0.98-1.13)	0.300	7.16 (0.83-61.4)	0.073
Part IV	2 [IQR:1–3]	1.5 [IQR:1–2]	0.01 (0.00–0.30)	0.010	0.85(0.50-1.46)	0.249	0.007 (0.00-0.22)	0.005
診断時 SARA スコア	13 [IQR:10.13-17.25]	13.5 [IQR:12.88–17.25]	1.21 (0.86–1.70)	0.271	1.06(0.96-1.18)	0.348		

Table 3-3: 早期イベント群と非イベント群の患者背景

*Multivariable analysis

** Univariable analysis

*** Multivariable analysis following stepwise variable selection

Number of patients who reviewed the findings

	早期イベント患者	対照患者	OR (95% CI)*	p 値*	OR (95% CI)**	p 値**	OR(95% CI)***	p 値***
尿失禁	23	10	0.94 (0.21–4.20)	0.933	1.26(0.44-3.63)	0.673		
100 mL 以上の残尿	9	3	1.19 (0.10–13.51)	0.890	0.833(0.20-3.48)	0.802		
残尿 (残尿量問わず)	25	15	1.24 (0.21–7.36)	0.812	1.65(0.56-4.88)	0.389		
起立性低血圧	24	15	5.45 (1.02–29.15)	0.047	3.91(1.13-13.46)	0.031	3.18(0.85-11.96)	0.086
小脳性構音障害	33	13	1.21 (0.23–6.47)	0.827	1.05(0.34-3.27)	0.932		
四肢運動失調	45	16	0.43 (0.02–11.10)	0.608	0.47(0.10-2.35)	0.361		
陽脳性眼球運動障害	34	11	0.50 (0.08–3.15)	0.457	0.61(0.20-1.81)	0.371		
歩行失調	38	14	1.70 (0.15–19.56)	0.671	0.81(0.24-2.75)	0.736		
レボドパ不応性のパーキンソニズム	16	8	1.55 (0.21–11.45)	0.670	1.50(0.51-4.46)	0.466		
3 年以内の急速な進行	28	14	0.82 (0.09–7.67)	0.864	2.10(0.65-6.75)	0.213		
3 年以内の中等度～高度の姿勢不安定	28	14	1.91 (0.22–16.29)	0.556	2.10(0.65-6.75)	0.213		
3 年以内の高度言語障害	15	9	0.74 (0.09–6.10)	0.781	2.04(0.69-6.05)	0.198		
3 年以内の急速な嚥下障害	5	6	3.00 (0.39–23.03)	0.292	4.06(1.07-15.49)	0.040		
他疾患で説明困難な Babinski 徴候	23	10	1.08 (0.21–5.61)	0.930	1.26(0.44-3.63)	0.674		
姿勢異常	6	2	0.44 (0.03–7.19)	0.565	0.84(0.16-4.60)	0.844		
喘鳴	6	10	8.50 (1.32–54.92)	0.025	7.96(2.30-27.55)	0.001	6.93(1.93-24.87)	0.003
吸息性のため息	3	2	0.10 (0.00–2.50)	0.158	1.80(0.28-11.75)	0.537		
勃起障害	11	5	-	-	3.18(0.51-19.91)	0.220		

Table 3-4: 早期イベント患者と対照患者の神経症状

*Multivariable analysis

** Univariable analysis

*** Multivariable analysis following stepwise variable selection

	早期イベント患者	対照患者	OR (95% CI)*	p 値*	OR (95% CI)**	p 値**
被殻萎縮	14	5	0.60 (0.11–3.16)	0.547	0.89(0.27-2.95)	0.853
橋萎縮	35	16	3.60 (0.64–20.22)	0.146	2.13(0.54-8.48)	0.282
中小脳脚の萎縮	38	14	0.37 (0.06–2.47)	0.307	0.81(0.24-2.75)	0.736
小脳萎縮	43	17	1.39 (0.14–14.23)	0.782	1.19(0.22-6.47)	0.844
十字徴候	37	13	0.35 (0.08–1.61)	0.178	0.70(0.22-2.26)	0.553
被殻外側の異常信号	15	6	1.11 (0.22–5.65)	0.903	1.05(0.33-3.28)	0.938
中小脳脚の異常信号	26	11	1.87 (0.44–8.00)	0.401	1.22(0.42-3.55)	0.720

Table 3-5: 早期イベント群と非イベント群の MRI 所見

*Multivariable analysis

** Univariable analysis

(4) 早期イベント予測モデルの構築と性能比較

先の多変数ロジスティック回帰分析で有意差が示された 5 つの説明変数（発症年齢, AHI, UMSARS Part IV, 起立性低血圧, 喘鳴）を再度ロジスティック回帰分析に投入したところ, 発症年齢 (OR=1.09, 95%CI 1.01–1.19, $p=0.036$) および AHI (OR=1.11, 95%CI 1.04–1.18, $p=0.003$) が有意な予測因子であった (Figure 3-5). UMSARS Part IV (OR=0.50, 95%CI 0.22–1.10, $p=0.084$) と起立性低血圧 (OR=3.71, 95%CI 0.79–17.39, $p=0.096$) は有意水準に達しなかったがリスク傾向を示し, 喘鳴 (OR=2.15, 95%CI 0.40–11.47, $p=0.372$) は有意差を認めなかった. 5 つの説明変数と 2 つの有意変数（発症年齢と AHI）を用いたモデルの妥当性を検証したところ, ロジスティック回帰モデル全体の識別能は良好であり, 5 つの説明変数を用いた 5 分割交差検証の平均 AUC は 0.847 であったが, 有意変数のみを用いた 5 分割交差検証の平均 AUC は 0.812 とやや低下した. 他の機械学習モデルによる妥当性検証では, 5 分割交差検証の平均 AUC は Random Forest 0.854, XGBoost 0.828, SVM (RBF カーネル) 0.792 であり, Random Forest が最も安定した精度を示したが, 全体としてはロジスティック回帰モデルも高い予測精度に加え解釈可能性を兼ね備えており, 臨床応用に適すると考えられた.

次に 5 変数を用いて早期イベントの予測臨床スケールを作成した. ROC 解析を行い, カットオフ値は発症年齢 ≥ 69 歳, AHI ≥ 19 , UMSARS Part IV ≤ 4 と算出された. 複数の重みづけ方法による予測スケールを比較した結果, Equal-weight スコア（各因子を 1 点とする方法）と XGBoost をベースとした重みづけスコア（発症年齢 3 点, AHI 2 点, UMSARS Part IV 2 点, 起立性低血圧 1 点, 喘鳴 1 点）が同等の性能を示しており, Equal-weight スコアでは AUC 0.892, XGBoost スコアでは AUC 0.891 と, いずれも高い識別能を示した (Figure 3-6). 最適カットオフにおける感度・特異度は, Equal-weight スコア (cutoff ≥ 3 点), XGBoost スコア (cutoff ≥ 5 点) のいずれにおいても Sensitivity=0.947, Specificity=0.735 で差はなかった. Equal-weight スコアでは 1 点上昇ごとにオッズ比 5.54 (95%CI: 2.38–12.88, $p<0.001$) であり, 3 点以上でイベント発生確率が急増した (1 点: 1.6%, 2 点: 8.3%, 3 点: 33.4%, 4 点: 73.5%, 5 点: 93.9%). XGBoost スコアも同様に高い予測精度を示し, 1 点上昇ごとのオッズ比は 2.01 (95%CI: 1.43–2.82, $p<0.001$) で, スコア上昇に伴い発生確率が段階的に増加した (3 点: 9.1%, 5 点: 28.7%, 7 点: 61.8%, 9 点: 86.7%). (Figure 3-7). また, 各スケールを早期イベント患者および対照患者に適用した結果, いずれのスケールも早期イベント患者において有意に高値を示し,

有用性が確認された ($p<0.001$) (Table 3-8).

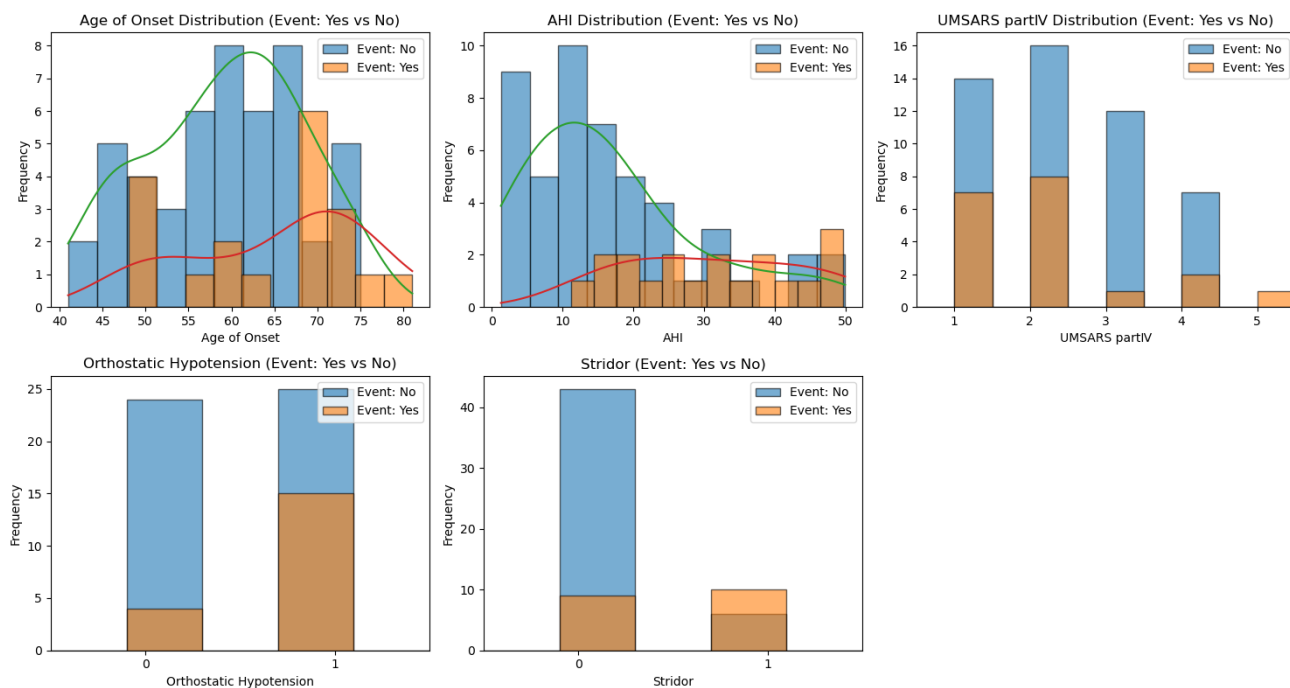


Figure 3-5: 早期イベント群と対照群の評価項目別の患者数

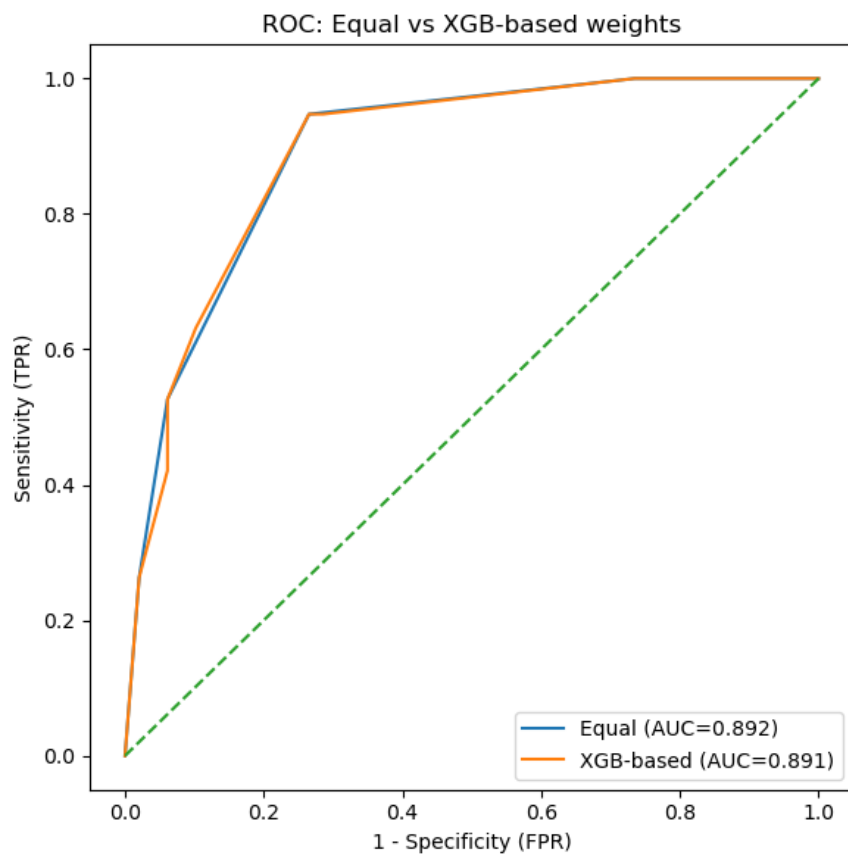


Figure3-6: 予測スケール別の ROC 曲線

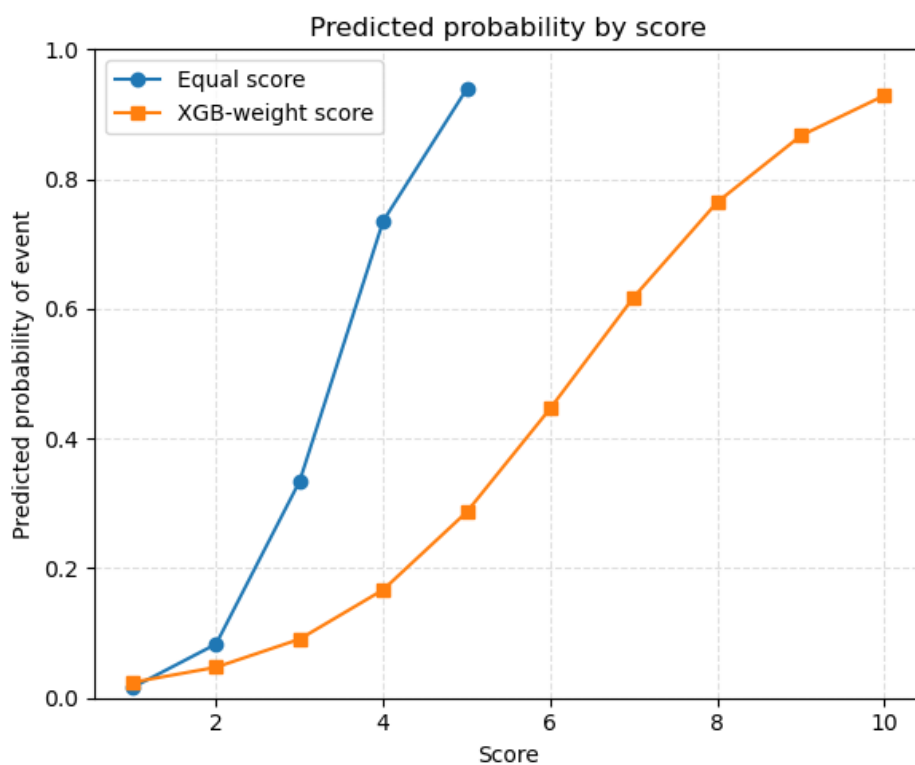


Figure 3-7: 各予測スケールの精度

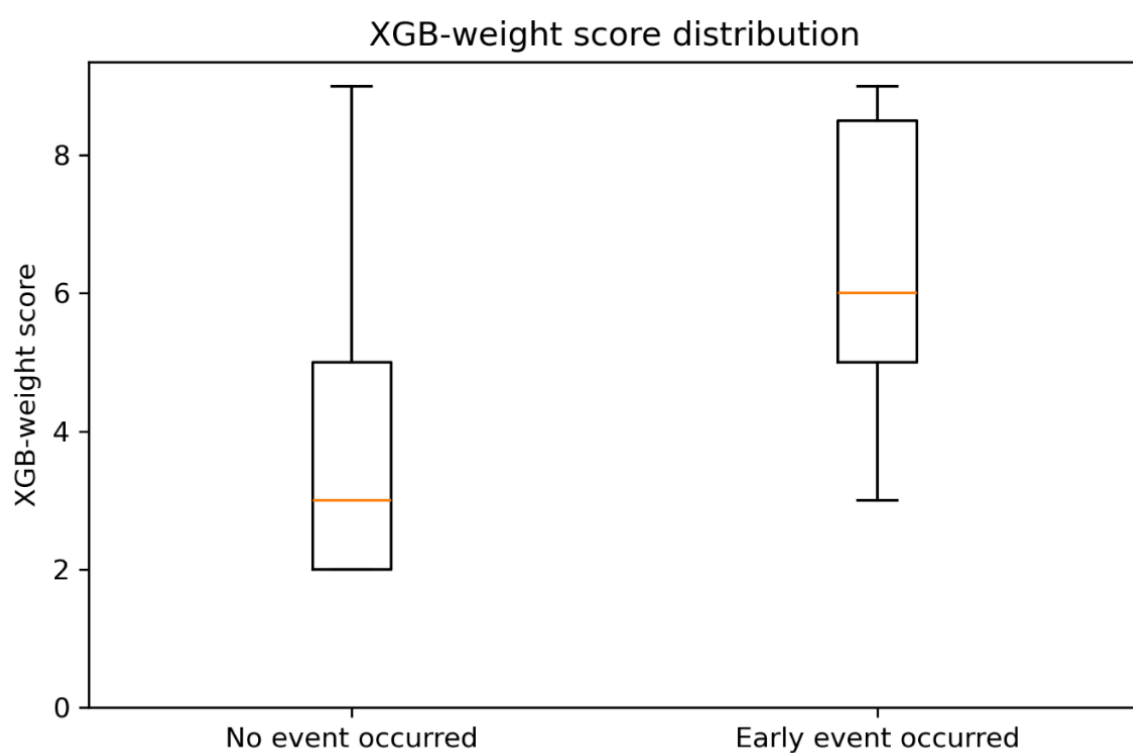
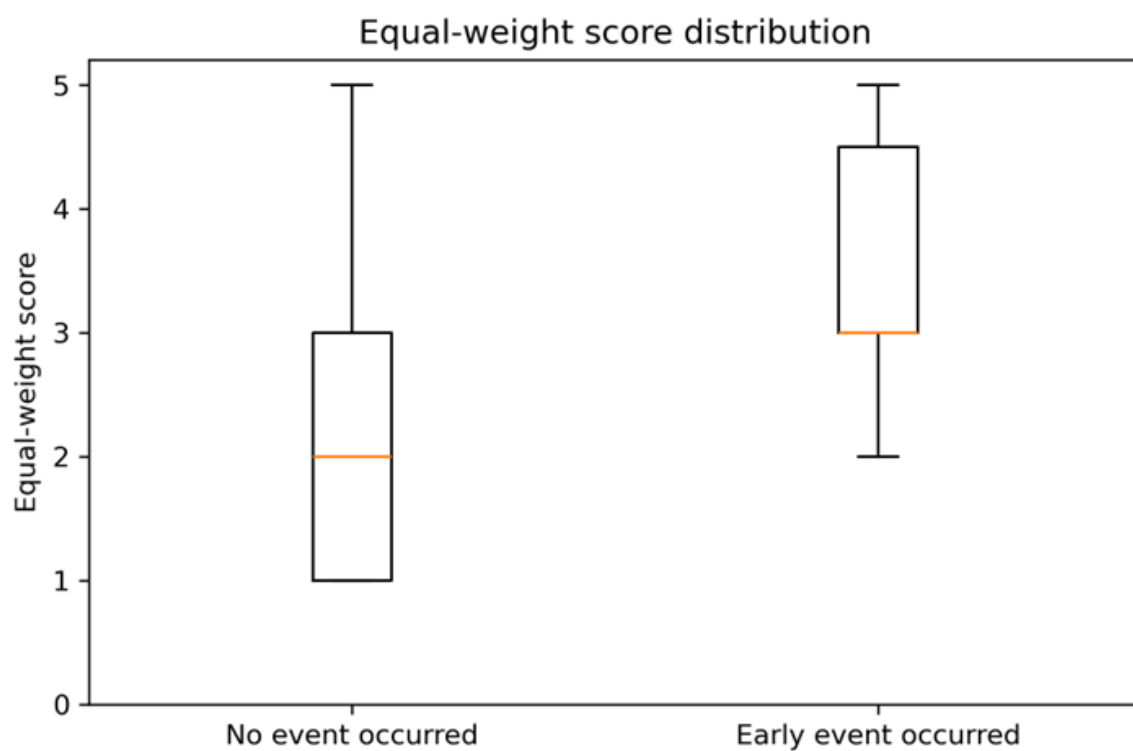


Figure 3-8: 早期イベントの有無による予測スケールのスコア差

考察

本研究では HoRC-MSA に登録された MSA 患者の臨床データを解析し、臨床経過や侵襲的治療の傾向を明らかにするとともに、発症早期に気管切開や死亡に至る患者のリスク因子を検討した。その結果、介護度や mRS が経時的に悪化する一方で、侵襲的処置を組み合わせて行った場合に生存期間が延長する可能性が示された。また、早期イベント群のリスク因子として、高齢発症、診断時の起立性低血圧、喘鳴、高 AHI（睡眠時無呼吸）、早期の覚醒時声帯開大不全、さらに良好な ADL が挙げられた。

患者の介護度および mRS は時間経過とともに悪化し、特に介護認定率は新規申請時の 27.6% から平均約 3.8 年で 86.5% まで増加していた。これは MSA 患者における介護負担の大きさを示しており、症状進行が QOL 低下や介護者の精神的負担の増大と関連することは既報でも指摘されている (Langford B et al. 2023; Ali N et al; 2023)。したがって、早期からの福祉サービス導入や在宅支援体制の整備が重要と考えられる。さらに、侵襲的処置を受けた患者は全体の 63.1% に達し、本研究の結果から、経腸栄養と気管切開を併用した群では生存期間の有意な延長が認められた。一方で、単独施行では有意差が認められなかったが、過去にはパーキンソン症候群において胃瘻造設群に生存期間延長が示された研究や(胃瘻造設または胃瘻をすすめられてからの生存期間：造設群 24 か月 vs 非造設群 12 か月)(Kobylecki C et al. 2024)、喘鳴がみられた患者において、気管切開群の生存期間延長がみられた研究(発症からの生存期間：気管切開群 5.9 ± 2.9 年 vs 未施行群 2.6 ± 2.1 年)(Giannini G et al. 2022)、また喘鳴・酸素化の増悪・声帯開大不全がみられた患者においてほかの侵襲的処置の有無にかかわらず、気管切開が予後に有益であったことを示した研究がある(発症からの生存期間：気管切開群 10.1 年 vs 未施行群 7.5 年, $p=0.001$) (Nishida K et al. 2022)。今回単独で有意差が得られなかった一因として対象症例数の少なさが考えられるが、経腸栄養と気管切開単独・併用群と比較した研究はこれまでになく、これらの結果は複数の介入の組み合わせが生存期間のさらなる延長に寄与する可能性を示唆する。この結果は、この結果は、進行期における治療戦略を検討するうえで、患者・家族に対して複数の選択肢を提示する根拠となり得る。

MSA 患者における突然死の病態は完全には明らかにはなっていないが、原因の 1 つである声帯開大不全をきたした症例は延髄縫線核のセロトニン神経細胞脱落を高率に認めることが報告されており (Ozawa T et al. 2016; Benarroch EE. 2014. Cersosimo

MG and Benarroch EE. 2013), 中枢性無呼吸への関与も示唆されている。また MSA の予後に関しては自律神経障害が密接な関係が指摘されているが、自律神経障害を高度に認める患者にも延髄のセロトニン神経細胞の脱落が高度であるとされ (Benarroch EE et al. 2004), 自律神経障害も呼吸器系に関連する突然死のリスクとなっている可能性がある(渡辺 宏久ら. 2016)。本研究においては早期イベント群におけるリスク因子として、高齢発症、診断時の起立性低血圧、喘鳴、アプノモニターでの高 AHI が有意に関連していることが明らかとなった。これらの所見が予後不良因子となり得ることは既報で示された通りであるが (Krismer F et al. 2024; Watanabe H et al; 2002, 渡辺 宏久ら. 2016; Sakushima et al. 2015; Jo S et al. 2024; Ohshima Y et al. 2017; Wada T et al. 2024), 喘鳴は上気道狭窄、高 AHI は、閉塞性・中枢性無呼吸による突然死リスクの増加を示唆しており、これらのリスク因子を早期に特定することが重要である。本研究においては閉塞性・中枢性無呼吸をそれぞれ独立に検討できてはいないため、今後の課題である。また、運動失調やパーキンソニズムなどの神経症状や、MRI 所見は今回の研究において早期イベントとの関連を示すことができなかったが、評価時期によっては結果が変わり得る可能性がある。加えて UMSARS part IVにおける良好な ADL がリスク因子として挙げられたことは貴重な結果であり、さらなる検証が必要である。临床上、自立度が高い患者であっても突然死リスクは念頭に置かなければならず、ポリソムノグラフィやアプノモニター、声帯評価を行ったうえで、患者に対して十分な情報提供が必要と考えられる。

さらに、本研究では得られたリスク因子を基に予測モデルを構築した。多変数ロジスティック回帰分析では発症年齢と AHI が有意な予測因子として抽出されたが、5 つの説明変数（発症年齢、AHI、UMSARS Part IV、起立性低血圧、喘鳴）を組み合わせたモデルの方が、有意変数のみを用いたモデルよりも高い識別能を示した。機械学習モデルにおいても全体としてロジスティック回帰が解釈可能性と予測精度を兼ね備えていることが確認された。作成した臨床スケールに関しては、Equal-weight スコアと XGBoost 重みづけスコアのいずれも高い予測精度を示し、AUC はいずれも約 0.89 と優れていた。Equal-weight スコアはシンプルで臨床応用が容易であり、一方で XGBoost スコアは特徴量の寄与度を反映して段階的なリスク層別化に有用であった。これらの結果から、複数のリスク因子を総合的に評価することが、早期イベントの予測において重要であると考えられた。今後は症例数を拡大し、前向き研究でモデルの安定性を検証すること、または最適なハイパーパラメータを検討することで、実臨床に応用可能なリスク予測スケールの確立を目指す必要がある。

一方、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、早期イベント症例の数が限られており、評価時期にもばらつきがあったため、今後の検証によっては有意差が変動する可能性が残る。また、待機的気管切開例を早期イベント群に含めた点については、声帯開大不全の所見をリスク因子とみなす妥当性に議論の余地があり、今後は突然死症例に限定した評解析を行うことが望まれる。第二に、病理学的検討を行っていないため、異なる背景疾患の混入を完全には否定できない。今後は病理診断やバイオマーカーの導入による補強が望まれる。第三に、検査面では心電図評価を行っておらず、QT 延長などの不整脈の観点から突然死を検討できていない(Lo SS et al. 1996; Deguchi K et al. 2002; Choy AM et al. 1998)。また、睡眠時無呼吸についても閉塞性と中枢性を分けて解析できていないため、突然死リスクの病態や気管切開の有効性の解釈にはより詳細な評価が必要である。今後は、これらの生理学的評価項目を評価体系に組み込み、解析対象を拡大してリスク評価を進めていきたい。第四に、症例数や欠損値の存在により統計学的信頼性に制限があり、補完手法の影響も考慮する必要がある。この点は推定の頑健性を損ねる可能性があるため、症例数のさらなる拡大や欠損の少ない前向きデータ収集による検証が必要である。そのためには、評価や登録の簡便化を目的とした電子入力フォームの導入や、評価時期の標準化を進めることが重要である。第五に、侵襲的治療が QOL や精神的・経済的負担に与える影響は検討できていない。これらの要素は患者本人および家族の治療選択や意思決定に直接的に影響し得るものであり、生存期間延長だけでなく、生活の質や介護体制とのバランスを踏まえた総合的評価が不可欠である。最後に、機械学習モデルについても最適化が十分とはいえず、今回の結果はモデル依存性や過学習の影響を受けている可能性がある。そのため、他のモデルとの比較やパラメータ調整、外部検証を行い、より汎用性の高い予測手法の確立が必要である。

今回得られたリスク因子は、侵襲的治療の導入時期を検討する際に活用できるだけでなく、将来的な病態修飾療法や治験デザインにおける層別化指標としても有用である可能性がある。特に、高 AHI や起立性低血圧、喘鳴は経時的に変化し得る動的要素であり、生命予後改善に寄与しうる点から、新規治療薬の効果判定指標としての活用も期待される。したがって、本研究で得られた知見は、臨床的リスク層別化にとどまらず、MSA に対する治療戦略の構築や病態修飾療法の実装に向けた新たな指標として重要な意義を有すると考えられる。

総括・結論

本研究では、2014 年 11 月から開始された HoRC-MSA に登録された MSA 患者を対象に、臨床的傾向、診断基準の比較、侵襲的治療とリスク因子の 3 つのテーマから包括的解析を行い、以下の新たな知見を得た。

第 1 のテーマ：臨床的傾向の検討

—MSA-C と MSA-P では進行速度や治療方針に明確な差があり、病型に応じた治療戦略の有用性が示唆された。

—タルチレリン投与患者では症状や QOL の増悪が緩和され、生存率も高い傾向がみられた。

—死因として肺炎が最多であり、呼吸・嚥下障害への早期介入の重要性が裏付けられた。

第 2 のテーマ：診断基準の比較

—MDS criteria は Second consensus statement よりも特異度に優れる傾向がみられた。

—やや低下した感度については、Possible Prodromal MSA の基準を含めることで、早期診断および治験参加への応用可能性が示された。

—臨床で有用な評価項目にしばった評価でも診断精度は保たれており、これらの項目を重点的に活用することで、時間の限られた日常診療においても実装可能性が高まることが示唆された。

第 3 のテーマ：侵襲的治療とリスク因子の検討

—気管切開や経腸栄養を含む侵襲的治療は生存延長に寄与する可能性が示された。

—高齢発症、起立性低血圧、喘鳴、高 AHI、覚醒時声帯開大不全、良好な ADL が早期の気管切開・死亡のリスク因子として抽出された。

—上記 5 因子を組み合わせたスコアリングモデルで高い予測精度が得られ、臨床応用可能性が示された。

本研究は、MSA 患者の長期追跡により、病型別進行速度の差や薬効、診断基準の有効性、侵襲的治療に関わるリスク因子を明らかにし、今後の治療選択に寄与する知見を得た。特に MDS criteria を基にした簡易的な診断基準や、臨床情報から構築した予測スコアの有用性は、日常診療における早期診断、リスク層別化、介入タイミングの決定に有用となる重要な知見である。さらに、呼吸・嚥下障害への早期対応が生存延長につながる可能性を示したことは、今後のケアモデル設計に臨床的示唆を与え

る。

将来展望として、MSA の新規治療薬の効果検証に向けた臨床基盤の整備が重要である。現在進行している病態修飾療法は、病態そのものの進行抑制を目指す点で大きな期待が寄せられている。一方で、病態修飾効果を評価するには、進行の早い MSA に適した早期診断および客観的アウトカム指標が不可欠である。本研究で示した簡易的診断基準や予測スケールに基づく層別化は、MSA の早期診断精度を高めるとともに、病態修飾療法の効果を適切に評価するための臨床試験デザインにも応用できる可能性がある。また早期診断の観点からは、今後非侵襲的バイオマーカーや画像・生理学的指標の統合による診断モデルの構築が求められる。また、AI や機械学習を活用した診断支援や予後予測ツールの開発は、遠隔診療や臨床試験において有用な手段となり得る。当科では既に SCD 患者で深層学習による歩行解析から失調重症度を推定するモデルを開発しており (Eguchi K et al. 2025)、MSA においても画像・生理学的指標を統合したモデル構築により、より客観的かつ再現性の高い診断や予測が可能となると考えられる。

本研究は単一レジストリに基づく後方視的解析であり、症例数が限られていたため、統計的検出力や各変数間の相互作用を十分に解析できなかった可能性がある。また、データ収集の時期や方法に一定のばらつきが存在し、完全にバイアスを排除することは困難であった。今後は多施設共同研究を進めて症例を拡充し、各リスク因子の独立性と相互作用を前向きに検証することが重要である。また、侵襲的治療の生存延長効果に加え、QOL や医療経済的側面を含めた包括的評価を行うことで、患者・家族の意思決定を支援する実践的エビデンスの確立が期待される。

本研究の成果は、MSA の臨床経過を理解するうえで有用であるのみならず、次世代の病態修飾療法開発の基盤構築に寄与するものである。

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院神経病態学分野 教授 矢部一郎先生，北海道大学保健センター准教授 松島 理明先生に深謝いたします。

統計評価においてご協力いただいた，北海道大学大学院医学研究院医学統計学教室の横田 勲先生，北海道庁保健福祉部，札幌市保健所，HoRC-MSA 研究グループ，およびご参加いただいた患者の皆様に深謝いたします。

利益相反

この研究は,

- ・ Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (Grant ID: 25ek0109797h0001)
- ・ Research Committee on the Medical Basis of Motor Ataxias, Health and Labour Sciences Research Grants, Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan (Grant ID: 23FC1010)

より助成を受けています.

引用文献

ADAMS RD and VANBOGAERT L, VANDEREECKEN H. (1964). STRIATO-NIGRAL DEGENERATION. *J Neuropathol Exp Neurol.* 23, 584-608.

Ali N, Nesspor V, Bang J, Scholz SW and Pantelyat A. (2023). Factors impacting quality of life in multiple system atrophy. *Front Neurol.* 14, 1111605.

Alterity Therapeutics (2024). Study of ATH434 in Participants with Multiple System Atrophy. In *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05109091> (2025 年 10 月 15 日参照)

Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA and Parisi JE. (2004). Involvement of medullary serotonergic groups in multiple system atrophy. *Ann Neurol.* 55, 418-22.

Benarroch EE. (2014). The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 10, 396-407.

Breiman L. (2001). Random forests. *Machine Learning.* 45, 5–32.

Cersosimo MG and Benarroch EE. (2013). Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol.* 117, 45-57.

Chen T and Guestrin C. (2016). XGBoost: A scalable tree boosting system. *KDD.* 785–794.

Choy AM, Lang CC, Roden DM, Robertson D, Wood AJ, Robertson RM and Biaggioni I. (1998). Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *Am Heart J.* 136, 664–671.

Cortes C, Vapnik V. (1995). Support-vector networks. *Machine Learning.* 20, 273–297.

Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, Mandrekar JN, Ahlskog JE, Bower JH, Matsumoto JY, Silber MH, Benarroch EE, Fealey RD, et al. (2015). Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain*. 138, 3623–3631.

Deguchi K, Sasaki I, Tsukaguchi M, Kamoda M, Touge T, Takeuchi H and Kuriyama S. (2002). Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease—a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. 199, 31-37.

Eguchi K, Yaguchi H, Uwatoko H, Iida Y, Hamada S, Honma S, Takei A, Moriwaka F and Yabe I. (2025). Gait Video-Based Prediction of Severity of Cerebellar Ataxia Using Deep Neural Networks. *Mov Disord*. 40, 752-758.

Eschlboeck S, Goebel G, Eckhardt C, Fanciulli A, Raccagni C, Boesch S, Djamshidian A, Heim B, Mahlknecht P, Mair K, et al. (2023). Development and Validation of a Prognostic Model to Predict Overall Survival in Multiple System Atrophy. *Mov Disord Clin Pract*. 10, 1368-1376.

Fanciulli A and Wenning GK. (2015). Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 372, 249–263.

Giannini G, Provini F, Cani I, Cecere A, Mignani F, Guaraldi P, Di Mirto CVF, Cortelli P and Calandra-Buonaura G. (2022). Tracheostomy is associated with increased survival in Multiple System Atrophy patients with stridor. *Eur J Neurol*. 29, 2232-2240.

Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C, Kaufmann H, Klockgether T, Lang A, Lantos P, et al. (1998). Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 8, 359-362.

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW,

Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, et al. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 71, 670–676.

Hidehiro M. (2018). The Research Committee for Ataxic Disease in Ministry of Health, Labour, and Welfare in Japan. Practice Guideline for Spinocerebellar Degeneration and Multiple System Atrophy. (Nankodo: Tokyo).

H. Lundbeck A/S (2025). A Study of Lu AF82422 in Participants With Multiple System Atrophy. In ClinicalTrials.gov,
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05104476> (2025 年 10 月 15 日参照).

H. Lundbeck A/S (2025). A Trial of Lu AF82422 in Participants With Multiple System Atrophy (MSA). In ClinicalTrials.gov,
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06706622> (2025 年 10 月 15 日参照).

Hosmer DW and Lemeshow S. (2000). *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. (Wiley: New York).

Ishida C, Takahashi K, Kato-Motozaki Y, Tagami A and Komai K. (2021). Effectiveness of Levodopa in Patients with Multiple System Atrophy and Associated Clinicopathological Features. *Intern Med*. 60, 367-372.

Jo S, Kim TY, Lee YS, Lee EJ, Lee S, Lee J, Chung SJ and Lee SA. (2024). Severity of sleep apnea as a prognostic factor for mortality in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 124:106994.

Kaufman E, Hall S, Surova Y, Widner H, Hansson O and Lindqvist D. (2013). Proinflammatory cytokines are elevated in serum of patients with multiple system atrophy. *PLoS ONE*. 8, e62354.

Kobylecki C, Chelban V, Goh YY, Michou E, Fumi R, Theilmann Jensen M, Mohammad R, Costantini A, Vijiaratnam N, Pavey S, et al. (2024). Frequency and

outcomes of gastrostomy insertion in a longitudinal cohort study of atypical parkinsonism. *Eur J Neurol*. 31, e16258.

Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW and Dickson DW. (2015). When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 85, 404–412.

Krismer F, Fanciulli A, Meissner WG, Coon EA and Wenning GK. (2024). Multiple system atrophy: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 23, 1252-1266.

Langford B, Zhou Y and Miyasaki JM. (2023). Multiple System Atrophy Caregivers' Experience: A Mixed Methods Study. *Can J Neurol Sci*. 50, 49-59.

Liu M, Wang Z and Shang H. (2024). Multiple system atrophy: an update and emerging directions of biomarkers and clinical trials. *J Neurol*. 271, 2324-2344.

Lo SS, Mathias CJ and Sutton MS. (1996). QT interval and dispersion in primary autonomic failure. *Heart*. 75, 498-501.

Ionis Pharmaceuticals, Inc (2024). Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ION464 Administered to Adults With Multiple System Atrophy (HORIZON). In ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04165486> (2025 年 10 月 15 日参照).

Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Kanatani Y, Nishimoto N, Matsuoka T, Sawada J, Uesugi H, Sako K, Takei A, et al. (2021). Multiple system atrophy in Hokkaido, Japan: a prospective registry study. *BMJ Open*. 11, e045100.

Meissner WG, Traon AP, Foubert-Samier A, Galabova G, Galitzky M, Kutzelnigg A, Laurens B, Lühns P, Medori R, Péran P, et al(2020). A Phase 1 Randomized Trial of Specific Active α -Synuclein Immunotherapies PD01A and PD03A in Multiple System

Atrophy. *Mov Disord.* 35, 1957-1965.

Miki Y, Foti SC, Asi YT, Tsushima E, Quinn N, Ling H and Holton JL. (2019). Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy. *Brain.* 142, 2813–2827.

Ministry of Health, Labour and Welfare. (n.d.). Title of the webpage. Retrieved February 23, 2025, from <https://www.mhlw.go.jp/>

Multiple-System Atrophy Research Collaboration. (2013). Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 369, 233–244.

Nishida K, Sakashita K, Yamasaki H and Futamura N. (2022). Impact of tracheostomy invasive ventilation on survival in Japanese patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 97, 107-111.

Ohshima Y, Nakayama H, Matsuyama N, Hokari S, Sakagami T, Sato T, Koya T, Takahashi T, Kikuchi T, Nishizawa M and Shimohata T. (2017). Natural course and potential prognostic factors for sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med.* 34, 13-17.

Orosz F, Kovács GG, Lehotzky A, Oláh J, Vincze O and Ovádi J. (2004). TPPP/p25: from unfolded protein to misfolding disease. *Biol Cell.* 96, 701–711.

Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, Terajima K and Nishizawa M. (2016). Laryngeal stridor in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 361, 243-249.

Papp MI, Kahn JE and Lantos PL. (1989). Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 94, 79-100.

Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR and Feinstein AR. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 49, 1373-1379.

Ralls F and Cutchen L. (2020). Respiratory and sleep-related complications of multiple system atrophy. *Curr Opin Pulm Med.* 26, 615-622.

Sakushima K, Nishimoto N, Nojima M, Matsushima M, Yabe I, Sato N, Mori M and Sasaki H. (2015). Epidemiology of Multiple System Atrophy in Hokkaido, Japan. *Cerebellum.* 14, 682-687.

Sekiya H, Koga S, Murakami A, Kawazoe M, Kim M, Martin NB, Uitti RJ, Cheshire WP, Wszolek ZK and Dickson DW. (2023). Validation Study of the MDS Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy in the Mayo Clinic Brain Bank. *Neurology.* 101, e2460-e2471.

SHY GM and DRAGER GA. (1960). A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol.* 2, 511-527.

Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, et al. (2019). A critique of the second consensus statement for multiple system atrophy. *Mov Disord.* 34, 975–984.

Takeda (2025). A Study of TAK-341 in Treatment of Multiple System Atrophy. In ClinicalTrials.gov, <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05526391> (2025 年 10 月 15 日参照).

Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc (2025). A Study to Test if TEV-56286 is Effective in Relieving Multiple System Atrophy (MSA): A Safety and Efficacy Study. In ClinicalTrials.gov, <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06568237>. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04165486> (2025 年 10 月 15 日参照).

Tiziana Life Sciences LTD (2025). A Phase 2a Study of Foralumab Nasal in Patients With Multiple System Atrophy (MSA). In ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06868628> (2025 年 10 月 15 日参照).

Tibshirani R. (1996). Regression shrinkage and selection via the lasso. *J Royal Stat Soc Series B*. 58, 267–288.

Virameteekul S, Revesz T, Jaunmuktane Z, Warner TT and De Pablo-Fernández E. (2023). Pathological validation of the MDS Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord*. 38, 444-452.

Wada T, Shimizu T, Asano Y, Kaneko T, Kawazoe T, Bokuda K, Nakata Y, Naito R, Tobisawa S, Nagaoka U, et al. (2024). Early-onset dysphagia predicts short survival in multiple system atrophy. *J Neurol*. 271, 6715-6723.

Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S and Takahashi H. (1998). Alphasynuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett*. 249, 180–182.

Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, et al. (2002). Progression and prognosis in multiple system atrophy. *Brain*. 125, 1070–1083.

渡辺 宏久, 陸 雄一, 中村 友彦, 原 一洋, 伊藤 瑞規, 平山 正昭, 吉田 眞理, 勝野 雅央, 祖父江 元. (2016). 多系統萎縮症の病態と症候の広がり. *臨床神経学*. 56, 457-464.

Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE and Quinn NP. (1994). Clinical features and natural history of multiple system atrophy. *Brain*. 117, 835–845.

Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, et al. (2013). European Multiple System Atrophy Study Group: The natural history of multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 12, 264-274.

Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, Palma JA, Meissner WG, Krismer F, Berg D, et al. (2022). The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord.* 37, 1131–1148.

Yoda Therapeutics Inc (2025). A Phase 2 Study of YA-101 in Patients With Multiple System Atrophy. In ClinicalTrials.gov,
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06848231> (2025 年 10 月 15 日参照).