

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業)  
分担研究報告書

HoRC-MSA の構築と人工知能の検証

分担研究者 矢部一郎 北海道大学大学院・神経内科学 准教授

**研究要旨**

稀少疾患は、症例が少ないが故に疾患概念を構築することが難しい。このため、わが国においては平成 13 年度より全国規模で稀少疾患に関する患者情報を登録する特定疾患調査解析システムより症例の集積が行われてきたところである。本研究は北海道における多系統萎縮症の自然史・疫学・レジストリを構築することを目的とする。北海道大学神経内科 Hokkaido Rare disease Consortium for MSA (HoRC-MSA) 事務局 (以下、事務局) としてデータ収集を行う。収集したデータは事務局、北海道大学病院臨床研究開発センターデータ管理部門 (以下、データセンター) で情報共有し、事務局とデータセンターで患者リストを作成する。決められた手順に従い意向確認書類にて本研究に参加を希望する意思が示された被検者には説明同意文書および調査票を送付し、被験者 (及び必要に応じ家族) から同意を得た上で研究を進める。参加に同意した被験者は担当医へ調査票を渡し、担当医は調査票に記載をした上で、被験者に返却する。その後、被験者は事務局へ調査票を返送することとなる (スクリーニング調査)。スクリーニング調査を完了した被験者に対して以後年 1 回多系統萎縮症に関する調査書類を送付し、被験者・家族及び担当医に必要事項を記載してもらった上で、事務局に返送してもらいデータを集積する。データセンターで保管されているデータをもとに、教師データを作成する。

**A. 研究目的**

北海道は単一の行政組織であり、MSA 患者の北海道外への移動が少なく、患者数も平成 26 年度では 647 人と多い。その多くが専門医により診療されている。このような背景がある質の高い母集団を通じて、今後の医療研究基盤を担うコホートを構築する。それをもとに、日本人独自の前向き自然歴を収集する。自然歴に影響する因子として性別、病型、発症年齢、罹病期間、居住地、医療環境の関与を検討する。基本データは HoRC-MSA データベースおよび指定難病データを活用するが、近年は進行例でないと認定されない傾向となったことが問題点であるため、本課題では指定難病の認定基準に満たない症例についても積極的に登録を推奨する。このコホートの構築により、人工知能向けの教師データの作成につながる。

**B. 研究方法**

北海道大学神経内科 Hokkaido Rare disease Consortium for MSA (HoRC-MSA) 事務局 (以下、事務局) としてデータ収集を行う。収集したデータは事務局、北海道大学病院臨床研究開発センタ

ーデータ管理部門 (以下、データセンター) で情報共有し、事務局とデータセンターで患者リストを作成する。決められた手順に従い意向確認書類にて本研究に参加を希望する意思が示された被検者には説明同意文書および調査票を送付し、被験者 (及び必要に応じ家族) から同意を得た上で研究を進める。参加に同意した被験者は担当医へ調査票を渡し、担当医は調査票に記載をした上で、被験者に返却する。その後、被験者は事務局へ調査票を返送することとなる (スクリーニング調査)。スクリーニング調査を完了した被験者に対して以後年 1 回多系統萎縮症に関する調査書類を送付し、被験者・家族及び担当医に必要事項を記載してもらった上で、事務局に返送してもらいデータを集積する。

(倫理面への配慮)

多系統萎縮症病患者レジストリ構築、2014 年 6 月～2023 年 3 月。2016 年 6 月に北海道大学病院における自主臨床研究審査委員会を通過 (番号: 自 013-0208)。

**C. 研究結果**

2017年10月31日までに155例のMSA症例の同意を得ることができた。147例が診断基準を満たし、MSA-Cは85例(58%)であった。110例(75%)がMSAほぼ確実例とされた。82例(56%)が、歩行困難(UMSARS part IV $\geq$ 4)であった。93例(63%)においてtaltirelin、protirelinが使用され、ADLは、使用例と未使用例でUMSARS part IVにより、使用群3.4に対して、未使用例3.8であった。55例(37%)でL-dopaが使用され、ADLは、使用例3.8に対して未使用例は3.3であった。タルチレリン、プロチレリンは比較的ADLが保たれている患者に使用され、L-ドーパは進行例に使用される傾向が示された。また、図1にHoRC-MSAにおける症例登録の状況について示す。2019年1月31日までの間、登録のあった174例のうち165例について診断基準、日常生活動作(ADL)について評価を行った。平均年齢は66.4 $\pm$ 11.0歳であった。内訳としてMSA-Cは、MSA-Pの約2倍、57%が歩行障害を伴っていた。2019年2月の時点で、26の登録例が4年間の観察となっている。UMSARS part2は年間で2から5ポイントの増加を示した。

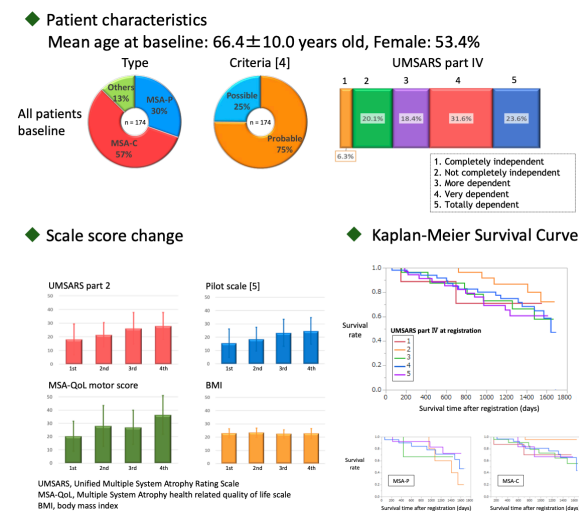


図1 HoRC-MSAにおける症例登録の状況

## D. 考察

本研究で得られたデータを人工知能で処理するにあたり、特定疾患治療研究事業として登録が求められている項目、さらに項目における質問内容に乖離が認められた。すなわち、HoRC-MSAにおいては、一次スクリーニングとフォローの2段階での情報登録を求めているが、特定疾患治療研究事業の新規に相当する一次スクリーニングにおける共通

項目としては、自律神経基準、運動失調基準、パーキンソン症状基準、尿失禁、尿意切迫、頻尿、残尿、勃起不全、臥位血圧/立位血圧(収縮期・拡張期)、小脳性構音障害、四肢失調、筋強剛、振戦、姿勢反射障害、動作緩慢、レボドパ内服歴、他の抗パーキンソン病薬、ADLがあげられるが、画像所見はフォローに含まれる等、データの再構成の必要が示唆された。国登録データにおいても、重複する項目が含まれていることから、機械学習により登録からの年数に応じたADLの推計は可能と考えられる。

## E. 結論

MSAの診断に必要とされる教師データとして174例を集めることができた。一方で、特定疾患治療研究事業における登録項目との接合を図る上で、データの互換性の検証の必要性が示唆された。加えて、国データを参考に機械学習によるADLの推計は可能と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Uwatoko H, Hama Y, Takahashi Iwata I, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, Utsumi J, Sasaki H. Identification of plasma microRNA expression changes in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mol. Brain.* 12: p49, 2019

2) Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Ito YM, Takakusaki K and Sasaki H. The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia in the early stages of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum.* 18; p721-30, 2019

3) 松島理明、矢部一郎. 特集1 SCD・MSAの治療開発の現状 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の治療. *難病と在宅ケア.* 25(10); p15-18, 2019

4) 松島理明、矢部一郎. 特集1 さまざまな神経筋疾患を理解する 脊髄小脳変性症. *ディサースリア臨床研究.* 9(1); p83-90, 2019.

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Matsushima M, Sakushima K, Yabe I, Kanatani Y, Nishimoto N, Matsuoka T, Sawada J, Uesugi H, Sako K, Takei A, Tamakoshi A, Shimohama S, Sato N, Kikuchi S, Sasaki H. Examination of useful indicators in natural history of multiple system atrophy using data from HoRC-MSA project. 7th International Congress of Multiple System Atrophy. Tokyo, March, 2020.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし