

## 多系統萎縮症の患者登録・自然歴調査

研究分担者 近田彩香<sup>1)</sup>，松川 敬志<sup>2)</sup>，三井 純<sup>2)</sup>，辻 省次<sup>2)</sup>

所属 1) 東京大学医学部附属病院神経内科、2) 東京大学医学部附属病院分子神経学

### 研究要旨

多系統萎縮症に対して、多施設共同の患者レジストリーを構築し、2016年8月より症例登録を開始し、前向きに、6ヶ月に1回の電話インタビューによるADL評価(UMSARS part 1) 12ヶ月に1回の運動機能評価(UMSARS part 2)の評価を継続している。2020年3月末時点で448例の累積登録数を達成した。臨床評価スケールのUMSARS日本語版の統一化・標準化を達成した。日本の多系統萎縮症患者の自然歴の記述統計を行い、自然歴と関連する臨床因子を明らかにすることを目的にレジストリーを運用している。

### A. 研究目的

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は、進行性で原因不明の神経変性疾患であり、病態の進行そのものを抑止する有効な治療法が見つかっておらず、新たな治療法の開発が強く望まれている。我々は、CoQ10 補充療法が MSA の病態進行抑制に有効であるという仮説に基づく医師主導治験を計画しており、それを背景にして、患者レジストリーの運用、臨床評価尺度の標準化、自然歴の調査を行った。

### B. 研究方法

- ・ UMSARS に対して、ISPOR タスクフォースによるガイドラインに基づき、2つの独立した日本語訳の統合、逆翻訳、原著者によるレビューと調和、認知デブリーフィングとレビューを経て、統一された日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。
- ・ 前向きに、6ヶ月に1回の電話インタビューによるADL評価(UMSARS part 1) 12ヶ月に1回の運動機能評価(UMSARS part 2)の評価を継続し、自然歴を調査している。

### (倫理面への配慮)

多系統萎縮症患者レジストリーの研究計画について倫理申請を行い、全ての参加施設の倫理委員会による承認を得た。

### C. 研究結果

- ・ 国際的に標準とされる、多系統萎縮症統一臨床評価尺度 (United Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS) の日本語訳を完成させ、信頼性と妥当性の検証を行った。
- ・ 統一日本語版 UMSARS を用いて、自然歴調査を継続している。
- ・ 2016年8月より症例登録を開始し、2020年3月末時点で448例の累積登録数を達成した。臨床データの入力、欠損データの照会、インタビューなどの業務を開発業務受託機関に委託して、試験の品質管理を行うことで、品質を保証している。
- ・ UMSARS 日本語版の標準化に関する論文、自然歴の記述統計に関する論文を準備している。

## D. 考察

・UMSARS の日本語訳を統一化・標準化し、自然歴調査や治験に使用できるようになった。  
・448 例の累積登録数を達成した。多系統萎縮症患者を対象としたレジストリー、前向き観察研究として、世界最大規模である。欧米以外からの多系統萎縮症の自然歴に関する前向きの報告は乏しく、本レジストリーのデータは、今後の多系統萎縮症の臨床研究の基盤となるだろう。

## E. 結論

多系統萎縮症患者レジストリーは、多系統萎縮症の疫学研究、自然歴確立に有用である。今後さらに多系統萎縮症患者レジストリーを進展させ、臨床研究の基盤を整備していく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglinger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krismer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellecchia MT, Sakakibara R, Schmahmann J, Scholz SW, Singer W, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Seppi K, Poewe W, Wenning GK; Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2019 Jul;34(7):975-984. doi: 10.1002/mds.27701.
- 2) Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, Koroshetz WJ, Holton J, Quinn NP, Rascol O, Shaw LM, Eidelberg D, Bower P, Cummings JL, Abler V, Biedenharn J, Bitan G, Brooks DJ, Brundin P, Fernandez H, Fortier P, Freeman R,

Gasser T, Hewitt A, Höglinger GU, Huentelman MJ, Jensen PH, Jeromin A, Kang UJ, Kaufmann H, Kellerman L, Khurana V, Klockgether T, Kim WS, Langer C, LeWitt P, Masliah E, Meissner W, Melki R, Ostrowitzki S, Piantadosi S, Poewe W, Robertson D, Roemer C, Schenk D, Schlossmacher M, Schmahmann JD, Seppi K, Shih L, Siderowf A, Stebbins GT, Stefanova N, Tsuji S, Sutton S, Zhang J. Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting. *Neurology*. 2018 Jan 9;90(2):74-82.

- 3) Tsuji S, Mitsui J. Letter re: A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1296.
- 4) Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum*. 2017 Jun;16(3):664-672.
- 5) 三井 純 . 睡眠と疾患 : 多系統萎縮症 . *CLINICAL NEUROSCIENCE* 2019;37(7): 842-845
- 6) 佐々木 秀直、伊藤 瑞規、勝野 雅央、桑原 聡、佐々木 秀直、辻 省次、高橋 祐二、原 一洋、水澤 英洋 . わが国の指定難病の診断基準 - 現行基準の課題と展望 . *CLINICAL NEUROSCIENCE* . 2019; 37(9):1113-1116
- 7) 三井 純 , 近田 彩香 , 辻 省次 . ユビキノールによる治験 . *CLINICAL NEUROSCIENCE* . 2019; 37(9):1135-1137
- 8) 三井 純 MSA-P と MSA-C は同じ疾患か . *MDSJ letters* . 2019; 12(2):1-3
- 9) 三井 純 . 多系統萎縮症の新しい遺伝子 . *神経内科* . 2017; 87(2): 161-165

### 2. 学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地.発表日.

- 1) 和田 育江,平野 麻理,葛山 晴子,何俊郎,三井 純,辻 省次,森豊 隆志.医師主導治験における患者レジストリーからの被験者リクルート.第40回日本臨床薬理学会学術総会.東京.2019/12/5.
- 2) 辻 省次,三井 純.多系統萎縮症に対する医師主導治験.第37回日本神経治療学会.横浜.2019/11/7.
- 3) 三井 純.MSA-PとMSA-Cは同じ疾患か.第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres.東京.2019/7/27.
- 4) 近田 彩香,松川 敬志,三井 純,尾方克久,辻 省次,戸田 達史.統一多系統萎縮症評価尺度の日本語版の作成と信頼性・妥当性について.第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres.東京.2019/7/27.
- 5) 近田 彩香,松川敬志,三井純,辻省次,戸田達史,多系統萎縮症の革新的治療法の創出を目指した研究班.多系統萎縮症患者の自然歴調査.第60回日本神経学会学術大会.大阪.2019/5/23.
- 6) 近田 彩香,松川 敬志,三井 純,尾方克久,戸田 達史,辻 省次.日本語版統一多系統萎縮症評価尺度の信頼性・妥当性について.第59回日本神経学会学術大会.札幌.2018/5/24.
- 7) 近田彩香,松川敬志,三井純,辻省次.多系統萎縮症の自然歴・予後解析のための単施設後ろ向き調査.第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres.東京.2017/10/28.