

## MSA の臨床像と診断基準

渡辺 宏久<sup>1)</sup> 吉田 眞理<sup>2)</sup> 祖父江 元<sup>3)</sup>

要旨：今回のレビューでは、2013年に欧米より報告された多系統萎縮症（MSA）の前方向的自然歴を紹介するとともに現行診断基準の問題点を検討した。現在の診断基準では自律神経不全と運動症状が必須であり、いずれかの異常のみを呈する罹病早期例の診断はできないが、われわれは、自律神経症状を主症候とし、運動症状は無いもしくは軽微で、発症2年以内に突然死したMSA 4例の剖検所見を報告した。一方、パーキンソニズムで発症し、発症から自律神経不全の発現までに9年を要したMSAの4剖検例が欧米から報告されている。“mono system atrophy”ともいうべき段階で診断できるバイオマーカーの開発が重要である。

（臨床神経 2014;54:963-965）

Key words：多系統萎縮症，早期診断基準，突然死，バイオマーカー，自然歴

## はじめに

多系統萎縮症（MSA）の臨床像と診断基準について、主にこの1年間に発表された論文と自験例を踏まえながらそのプログ्रेसと課題を概説した。

## 自然歴と臨床像

European MSA Study Group は<sup>1)</sup>、臨床診断MSA 141例を対象に、unified MSA rating scale (UMSARS)、全般疾患重症度、自律神経症状、QOL、生存期間などを2年にわたって前方向的に観察した結果を報告した。平均発症年齢は $56.2 \pm 8.4$ 歳。生存期間の中央値は9.8年。予後不良因子としては、MSA-Pと蓄尿障害であった。UMSARSのADL、運動評価、総得点はそれぞれ2年間で49% ( $9.4 \pm 5.9$ )、74% ( $12.9 \pm 8.5$ )、57% ( $21.9 \pm 11.9$ )、それぞれベースラインから変化していた。登録時の罹病期間の短さとレボドパへの反応欠如がUMSARSの急激な進行と関連していた。治験へ向けた症例数設計の検討では、258例（一群129例）を対象としたばあい、UMSARS motor examinationの1年間の低下率をもちいることにより、30%の効果量を80%の検定力で検出できることを示した。本研究の観察期間は2年間と短いこと、2年後にUMSARSを完遂した症例数は43例と少ないこと、死因に関する検討が無いことなどは留意すべきであるが<sup>2)</sup>、前方向的自然歴が明らかにされたことは、病態抑止治療開発へ向けた大きな前進である。

自律神経系の新しい指標としては、グレリンに関する報告があった。グレリンは、胃で産生されるペプチドホルモンで

あり、成長ホルモン分泌促進や視床下部に働いて食欲を増進し、growth hormone secretagogue receptorの内因性リガンドであり、コリン作動系ニューロンがグレリンの分泌を調整し、血圧上昇とも関連することが知られている。Ozawaらは<sup>3)</sup>、MSAではグレリンが健常者や他のパーキンソン症候群よりも低下しており、グレリンの低下はSCOPA-AUTで評価した自律神経不全の重症度と逆相関していることを示した。

認知症は、MSAの診断を支持しない項目とされていたが、A Position Statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) Study Groupから、MSAではしばしば遂行機能が障害されること、注意と作業記憶、視空間機能などの障害もおこること、横断的な画像検査では前頭前皮質、前頭、側頭、頭頂皮質における異常所見、縦断的画像所見では線条体、中脳、視床、小脳、一次運動感覚野、補足運動野、外側一次運動野、島、後頭頭頂葉、海馬などにおける異常所見が出るとのレビューが出された<sup>4)</sup>。

## 診断基準の課題

現在主にもちいられている第2回合意声明に基づいたばあい、MSAの診断には自律神経不全に加え、パーキンソニズムもしくは小脳失調の存在が必要である。第1回合意声明の特異度は高かったものの、初回受診時の感度が低いとの指摘があったため、第2回診断基準では、possible MSAにおいてadditional featuresとして、各種red flag signや、MRI・PET所見などが導入され、その感度を高める試みがなされた。しかし、初診時の感度は、possible 41%、probable 18%であり、まだまだ検討の余地が残されている<sup>5)</sup>。また、red flag signは

<sup>1)</sup> 名古屋大学脳とこころの研究センター〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

<sup>2)</sup> 愛知医科大学加齢医学研究所

<sup>3)</sup> 名古屋大学神経内科

（受付日：2014年5月22日）

主にパーキンソン病に比して MSA で特異性の高い所見が選択されており、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症をはじめとする他のパーキンソンニズムをきたす疾患との鑑別は、今後の課題である。

診断基準の感度の上がない一つの大きな要因としては、MSA は病初期には、自律神経不全もしくは運動症状のいずれかしかみとめない症例数多く存在することが考えられる。われわれは、愛知医科大学加齢医科学研究所の MSA 連続剖検例中、黒質-線条体系や小脳系の変化が乏しく、臨床的に運動障害をみとめないもしくは軽微であった 4 例の検討をおこなった。4 例の発症年齢は 61 歳～65 歳、全経過は 2 年以内、死因は全例突然死で、排尿障害をふくむ複数の自律神経不全を全例でみとめた。剖検所見では迷走神経背側核、脊髓中間質外側核、オヌフ核の細胞脱落は強く、延髄におけるチロシンヒドロキシラーゼに染色性を示す神経細胞や突起の減少も顕著であった。Tada らは、突然死をきたした MSA の延髄セロトニン神経細胞の消失・減少を示し、呼吸機能と関係している延髄セロトニン神経細胞の脱落が突然死と密接に関連することを指摘しており<sup>6)</sup>、今回の 4 症例はセロトニン細胞脱落の検討はできていないものの、同様の病態が関係していた可能性がある。一方、Petrovic らは、Queen Square Brain Bank の MSA 135 剖検例中、パーキンソンニズムのみで 9 年～14 年経過した 4 例を報告した<sup>7)</sup>。4 例の発症年齢は 43 歳～62 歳、病初期には左右差がめだち、全経過は 15 年～19 年と、MSA の平均寿命にくらべて長期生存したことが特徴であった。今後、臨床的に一系統のみの障害 (mono system atrophy) の段階でどのように診断をできるのか検討を進める必要がある。

#### 超早期診断へ向けて

Kon らは、自験例をふくめ、5 例の Preclinical MSA の臨床病理学的な特徴をまとめている。5 例の剖検時年齢は 53 歳から 96 歳であり、被殻、黒質、橋底部、小脳などの神経細胞脱落は軽微であるにもかかわらず、Glial cytoplasmic inclusion (GCI) は多数出現していた<sup>8)</sup>。このことは、神経症状が発症する前から MSA では GCI の出現することを支持する。incidental GCI とも呼ばれる時期を明らかにすることは早期発見、早期治療において重要である。GCI 構成成分としては、 $\alpha$ -シヌクレイン、 $\alpha$ -tubulin、 $\beta$ -tubulin、14-3-3 protein、Dorfin などが知られている。この中で、主要構成タンパク質である  $\alpha$ -シヌクレインを標的とした研究も進んでおり、MSA におい

て同タンパク質のプロープである BF-227 をもちいて PET で大脳病変を可視化できるとする報告<sup>9)</sup>や、血清の  $\alpha$ -シヌクレインが健常者に比して MSA で上昇するとの報告もある<sup>10)</sup>。今後の症例の蓄積とさらなるバイオマーカーの開発が待たれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:264-274.
- 2) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. *Lancet Neurol* 2013;12:222-223.
- 3) Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, et al. Abnormal ghrelin secretion contributes to gastrointestinal symptoms in multiple system atrophy patients. *J Neurol* 2013;260:2073-2077.
- 4) Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord* 2014;29:857-867.
- 5) Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, et al. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009;24:2272-2276.
- 6) Tada M, Kakita A, Toyoshima Y, et al. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain* 2009;132:1810-1819.
- 7) Petrovic IN, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord* 2012;27:1186-1190.
- 8) Kon T, Mori F, Tanji K, et al. An autopsy case of preclinical multiple system atrophy (MSA-C). *Neuropathology* 2013;33:667-672.
- 9) Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy] benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain* 2010;133:1772-1778.
- 10) Sun ZF, Xiang XS, Chen Z, et al. Increase of the plasma  $\alpha$ -synuclein levels in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2014;29:375-379.

**Abstract****Clinical picture and diagnostic criteria**

Hirohisa Watanabe, M.D.<sup>1)</sup>, Mari Yoshida, M.D.<sup>2)</sup> and Gen Sobue, M.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Brain and Mind Research Center, Nagoya University

<sup>2)</sup>Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

In 2013, European MSA Study Group demonstrated the prospective natural history of MSA. This study was greatly useful for better patients' management and future development of disease-modifying therapy. Although the diagnosis of early symptomatic stage is also an important factor for successful outcome of disease-modifying therapy, current diagnostic criteria for MSA, which has focused on the combination of motor and autonomic manifestations cannot diagnose MSA patients showing isolated autonomic failure in the early course of illness. We presented four premotor MSA patients who had sudden death prior to fulfilling the diagnostic criteria. 4 cases had very mild OPC and SN pathology, but significant autonomic system involvement including the intermediolateral nucleus, Onuf's nucleus, and medullary autonomic nucleus. Contrary, Petrovic et al reported four pathologically proven MSA patients with disease duration of 15 years or more. All patients presented isolated parkinsonism for a long time and mean duration from onset to dysautonomia was 9 years. Novel diagnostic biomarkers, which have a potential for evaluation of the component of glial cytoplasmic inclusion such as alpha-synuclein radiotracer and serum and CSF alpha-synuclein levels may be a key way to support the diagnosis of patients at the stage of "mono system atrophy".

(Clin Neurol 2014;54:963-965)

**Key words:** multiple system atrophy, early diagnostic criteria, sudden death, biomarker, natural history

---