

多系統萎縮症の病態と症候の広がり

渡辺 宏久¹⁾²⁾ 陸 雄一²⁾ 中村 友彦²⁾ 原 一洋²⁾ 伊藤 瑞規²⁾
 平山 正昭¹⁾³⁾ 吉田 眞理⁴⁾ 勝野 雅央²⁾ 祖父江 元^{1)5)*}

要旨：多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は進行性の神経変性疾患で、パーキンソニズム、小脳失調、自律神経不全、錐体路徴候を経過中に種々の程度で認める。孤発性が圧倒的に多いが、主として常染色体劣性を示す家系も報告されている。パーキンソニズムが優位な臨床病型は MSA-P (multiple system atrophy, parkinsonian variant)、小脳失調が優位な臨床病型は MSA-C (multiple system atrophy, cerebellar variant) と呼ばれ、欧米では MSA-P が多く、日本では MSA-C が多い。平均発症年齢は 55~60 歳、予後は 6 年から 10 年で、15 年以上生存する症例もある。早期から高度に出現する自律神経不全は重要な予後不良因子の一つである。発症時には、運動症状もしくは自律神経不全のいずれか一方のみを有する症例が多く、いずれの症状も出現するまでの期間の中央値は自験例では 2 年である。現在広く用いられている診断基準は、運動症状と自律神経不全をともに認めることが必須であるため、運動症状もしくは自律神経不全のみを呈している段階では診断が出来ない。しかし、自律神経不全のみを呈する段階で突然死する症例もあることを念頭に置く必要がある。MSA に伴う自律神経不全の特徴の理解と病態に基づいた責任病巣の特定は、早期診断に有用な情報をもたらすと考えられる。従来は稀とされてきた認知症も MSA における重要な問題である。前頭葉機能低下は MSA でしばしば認め、MRI や CT にて進行とともに前頭側頭葉を中心とする大脳萎縮も明らかとなる。最近では、前頭側頭型認知症の病型を示す症例も報告されている。MSA の病態と症候の広がりを踏まえた、早期診断方法開発は、病態抑止治療展開の上でも極めて重要である。
 (臨床神経 2016;56:457-464)

Key words：多系統萎縮症、早期診断、突然死、自律神経不全、認知症

はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、独立した疾患として見出されたオリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy; OPCA)、Shy-Drager 症候群 (SDS)、線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration; SND) が、しばしば共存することから Graham と Oppenheimer によって 1969 年に提唱された名称である¹⁾。同じ 1969 年、高橋らは、本邦初の SDS の剖検例を子細に検討し、SDS と OPCA は疾患分類学的に近似した位置におかれること、OPCA の中には Parkinsonism を主徴とする既報告や高度の自律神経症候を呈する既報告があること、線条体黒質系と小脳系の変性は SND に類似していることを指摘した²⁾。以降、OPCA、SDS、SND が一つの疾患か否かという議論はあったものの、1989 年に疾患特異性の極めて高い封入体 glial cytoplasmic inclusion (GCI) が見出され³⁾、MSA

の疾患概念が確立するに至った。その後、この封入体の主要構成成分が α シヌクレインであることが判明し、MSA は α シヌクレインパチーに分類されている⁴⁾。

1998 年には診断に関する第 1 回合意声明が出され⁵⁾、従来の臨床病型分類 (OPCA, SND, SDS) は無くなり、パーキンソン症状を主体とする場合は MSA-P、小脳性運動失調を主体とする場合は MSA-C という二つの分類となった。また、MSA の疑い例、ほぼ確実例、および確定例という診断確実性の三つのレベルが規定され、ほぼ確実例の診断には自律神経症状が必要であるとし、自律神経症状の重要性が強調された。

2008 年には第 2 回の合意声明が出された (Fig. 1)⁶⁾。診断に運動機能異常と自律神経不全が必須であることに変わりはないが、感度を高めるために、additional features が追加された。また、MSA の診断を支持する特徴 (red flags) と支持しない特徴も記載されている。Red flags は、文献的レビューとエキス

*Corresponding author: 名古屋大学医学系研究科 [〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

¹⁾ 名古屋大学脳とこころの研究センター

²⁾ 名古屋大学大学院医学研究科神経内科学

³⁾ 名古屋大学保健学科病態解析学講座

⁴⁾ 愛知医科大学加齢医科学研究所

⁵⁾ 名古屋大学医学系研究科

(Received April 25, 2016; Accepted May 25, 2016; Published online in J-STAGE on June 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000903

パートの意見から作成された red flag check list から、MSA と Parkinson disease (PD) の鑑別に有用な項目として抽出されたものである⁷⁾。

第 2 回コンセンサス会議の診断基準は第 1 回の診断基準よりも初回受診時における疑い例の感度が 28% から 41% と改善したが十分に上がったとは言えず、それ以外の項目は第 1 回と著変なかった⁸⁾。MSA は、発症時からほぼ同時に運動機能異常と自律神経不全をともに認める症例は 11% と少なく⁹⁾、どちらか一系統のみの異常を認める症例の多いことが、初診時の感度を落としている原因の一つではないかと考えられる。

診断を支持しない項目では、75 歳以降の発症、家族歴、認知症などが挙げられているが、80 歳以上の発症例¹⁰⁾、常染色体劣性遺伝が示唆される症例・家系が存在する¹¹⁾。認知症に関しては MSA では前頭葉機能を中心とした高次脳機能の低下を示すことを我々も報告してきたが¹²⁾、認知症の診断基準にあてはまる症例が 58 例中 10 例であったとする報告や¹³⁾、前頭側頭型認知症の臨床像を呈した剖検例も報告されている¹⁴⁾。

近年の研究の進歩に基づいて病態と症候の広がりをも十分に背景に入れながら、早期から感度の高い診断基準を作成していくことは、MSA の病態抑制治療を開発する上でも極めて重要である。今回、運動機能異常もしくは自律神経不全のみを呈する、mono system atrophy とも呼ぶべき病態と、MSA における認知機能低下について我々の経験を踏まえながら最近の知見をレビューし、早期診断の可能性について考えてみたい。

Mono system atrophy: preautonomic MSA と premotor MSA

自験 MSA 症例では、発症から運動機能異常と自律神経不全が揃うまでの中央値は 2 年、probable MSA と診断されてか

ら死亡までの中央値は 6 年である¹⁵⁾。このため probable と診断された時点では相当進行した状態であり、病態抑制治療の展開は困難となることが想定され、運動機能異常もしくは自律神経不全のみを呈している時期の診断を考えていくことが重要である。ここでは、運動機能異常のみ、もしくは診断基準を満たさない軽度の自律神経不全を併せて呈する時期を preautonomic MSA、自律神経不全のみ、もしくは診断基準を満たさない軽度の運動機能異常を併せて呈する時期を premotor MSA と呼ぶこととする (Fig. 2)。

Preautonomic MSA の報告としては、パーキンソニズムで発症し、自律神経不全出現までに 9~14 年要した 4 例が Queen Square Brain Bank の MSA 135 剖検例中に認められたとする報告がある¹⁶⁾。この 4 例の生命予後は 15~19 年と他の MSA よりも大変長いものの、一旦自律神経不全が出現してからの経過は早いことが特徴であった。Gilman らによる小脳失調で発症した孤発性 OPCA 51 例の長期観察結果では、5 年で 24%、10 年で 35% が MSA に移行し、移行してから死亡までの中央値は 3.5 年であった¹⁷⁾。Klockgether らは、小脳失調で発症した症例において非小脳失調性の症状が加わるまでの期間は、歩行障害の重症度と良く相関することを示し、複数系統への病変の広がりが進行に影響することを指摘した¹⁸⁾。我々の検討でも、運動症状と自律神経不全の揃う速度が速いほど予後は不良であった¹⁵⁾。パーキンソニズムや小脳失調のみを呈し、長期間に渡って生存する preautonomic MSA が存在することと、そういった症例を含め、一旦自律神経不全を認めてからの生命予後は不良であることを認識する必要がある。

Premotor MSA に関して、我々は、初期から自律神経不全がめだち、診断基準を満たす程度のパーキンソニズムや小脳失調を呈する前に突然死した 4 例経験している。これらの症例の病理学的解析では、基底核、黒質、小脳などの神経細胞脱落やグリオシスが軽度であったが、迷走神経背側核、中間

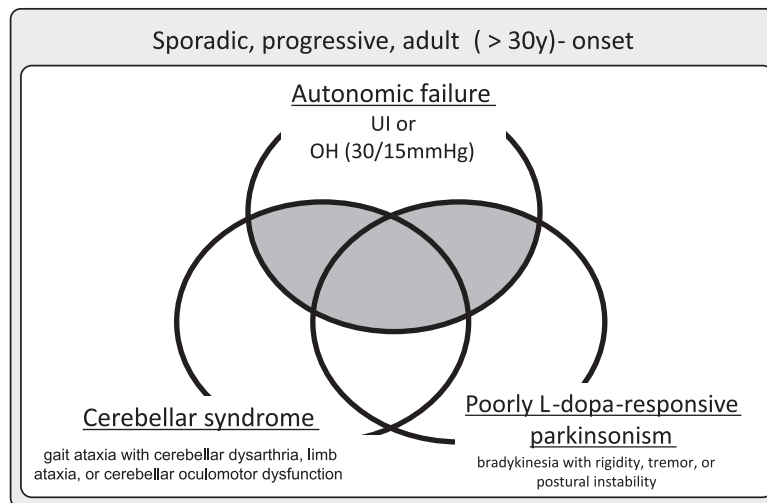


Fig. 1 2nd consensus criteria for the diagnosis of probable multiple system atrophy (MSA). Combination of autonomic failure and either cerebellar syndrome or poorly L-dopa-responsive parkinsonism is essential for the diagnosis of probable MSA.

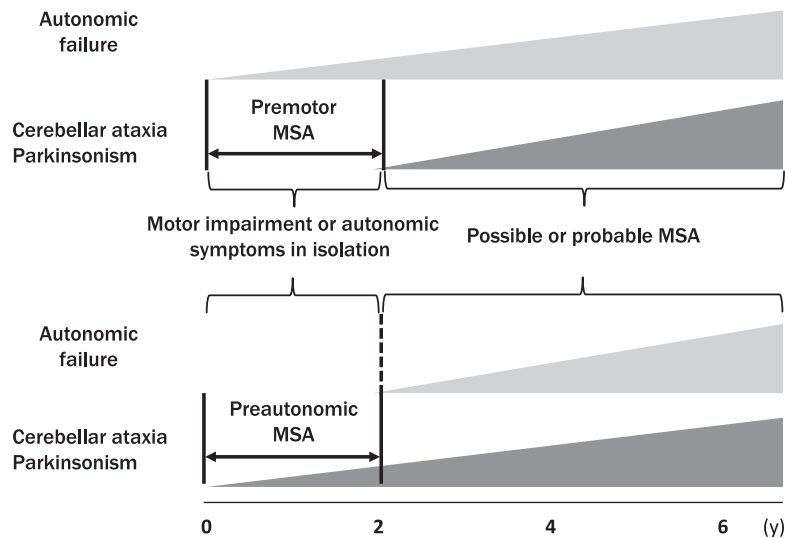


Fig. 2 Concept of premotor multiple system atrophy (MSA) and preautonomic MSA.

MSA patients often show motor impairment or autonomic symptoms in isolation during the very early course of illness. This may be attributable to the insufficient sensitivity and specificity of the criteria, particularly at the first visit. Therefore, an investigation of MSA patients presenting isolated motor symptom (preautonomic MSA) or autonomic failure (premotor MSA) is important.

質外側核、オヌフ核などの神経細胞脱落は高度であった。また、延髄における tyrosine hydroxylase 陽性神経細胞や、tryptophan hydroxylase 陽性神経細胞の脱落を高度に認めた。自律神経不全の重症度が予後に影響することは日本と欧米から報告されているが、起立性低血圧もしくは排尿障害などの自律神経不全のみを呈し、MSA と臨床診断される前に突然死する症例も存在することを認識すべきである。

MSA における突然死の病態

MSA では睡眠時無呼吸、低換気、呼吸リズム障害、声帯閉鎖障害をはじめとする呼吸器症状は報告により差はあるが最大 70% 程度に認め、特に睡眠中に高頻度に認める^{19)~23)}。声帯閉鎖障害は、突然死の原因の一つで²⁰⁾²⁴⁾、後輪状披裂筋の筋力低下が原因とする説とジストニア様の筋の動きで生ずる声帯閉鎖障害が原因とする説とがある²²⁾。

後輪状披裂筋の筋力低下は、疑核や反回神経の変性に伴う後輪状披裂筋の萎縮が原因とする考え方と²⁵⁾、延髄縫線核のセロトニン神経細胞の脱落が原因²²⁾とする考え方がある。疑核の細胞脱落は、高率に認められたとする報告と全く認めなかったとする報告があり、少なくともこれのみで全ての病態を説明することは難しい²⁶⁾。

一方、延髄セロトニン神経細胞脱落は呼吸障害や声帯閉鎖障害を伴う MSA で高率に認め²³⁾²⁶⁾²⁷⁾、突然死の症例で高度であることが報告されている²¹⁾。また、Ozawa らは、SSRI により、MSA の声帯閉鎖不全や気道圧が改善しうることを指摘している²⁸⁾。呼吸に関連する神経細胞は孤束核、疑核、延髄の両腹側にある pre-Bötzinger complex などに存在し、セロトニ

ン神経は、これらの核に投射し、刺激を加えている²³⁾²⁶⁾。特にセロトニン神経は孤束核や pre-Bötzinger complex における神経細胞のペースメーカー活動を引き起こし、呼吸にかかわる運動を高める。それ以外にもセロトニンは様々な中枢呼吸化学受容機構に係わっている。このため、MSA では声帯閉鎖障害のみならず中枢性呼吸障害にもセロトニン神経障害の関与が想定されている。近年、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) でもセロトニン神経障害に伴う呼吸障害と突然死との関連が注目されている²⁹⁾。

ジストニア様の異常収縮が原因とする考え方を支持する所見としては、ボツリヌス治療によって声帯の開鎖障害が改善したとする報告が上げられる³⁰⁾。また低磁場 MRI を用いた睡眠時の喉頭から声帯の状態を観察した我々の報告でも、声帯閉鎖麻痺では無く、ジストニア様の強い持続性の声帯閉鎖所見を睡眠中に観察した³¹⁾。本現象は、ジストニアとするには、一般にジストニアが睡眠中に軽減・消失することと矛盾しているが、MSA では睡眠中に声帯のみならず、肋間筋や横隔膜のジストニア様の持続性の筋収縮所見が認められる³²⁾など、呼吸関連筋群に関しては睡眠中にむしろ異常な活動を呈することが報告されている。ジストニア様の動きを含めた呼吸関連筋群と、延髄セロトニン神経脱落との関係も今後の解明が待たれる。

自律神経不全と突然死

近年、欧米から MSA の多数例による前方向的自然歴が複数報告され⁹⁾³³⁾³⁴⁾、臨床試験デザインを構築する上で有用な情報を提供している³⁵⁾。報告による若干の差はあるものの、

残尿, 排尿障害, 発症3年以内の尿道カテーテル留置, 有症候性の重度自律神経不全, 発症1年以内の起立性低血圧など, 自律神経不全は予後と密接に関連している. MSAの死因は突然死が多いため, 自律神経不全の重症度が突然死に関連すると推定される. その正確な機序は不明だが, Benarrochらは, 1) 自律神経不全, 神経因性膀胱, 睡眠時無呼吸のあるMSAでは延髄のセロトニン神経細胞脱落が高度であること²⁷⁾, 2) 延髄セロトニン神経細胞脱落の重症度と突然死に関連が示唆されていること²¹⁾, 3) 延髄のセロトニン神経細胞は排尿反射を調整し³⁶⁾, 覚醒, 呼吸リズム形成, 低酸素や高二酸化炭素血症時に働く化学センサーにも作用する³¹⁾ ことなどから, 重度の自律神経不全は, 延髄セロトニン神経細胞の高度脱落を反映し, この神経細胞脱落が突然死とも関連しているのではないかと推測している.

次に起立性低血圧と突然死の関係について考える. MSAでは吻側延髄腹外側野表面より数mmほど実質内にあり, 脊髄の中間質外側部にある血管運動に関与する神経細胞へ投射するC1群と呼ばれるアドレナリン含有神経細胞の脱落を高度に認めることが報告されており, 責任病巣の一つと考えられている²⁶⁾. 我々は, MSAでは, Head-up tilt試験における末梢血管収縮障害を高率に認め, その重症度は, 起立負荷時の収縮期血圧の変化と相関することを見出した³⁷⁾. MSAでは吻側延髄腹外側野や脊髄中間質外側部の節前性病変以外にも視交叉上核のAVPニューロン消失をはじめとして起立性低血圧を生じうる病変は多様であるため, どの部位が末梢血管収縮障害を引き起こすかは不明だが, C1群細胞の脱落がMSAにおける寒冷刺激に対する血管収縮と関連するとの報告もあり³⁸⁾, 責任病巣の一つとして検討していく必要がある. 突然死を伴ったpremotor MSAの自験剖検例でも, 延髄におけるカテコラミン系神経細胞は, セロトニン系神経細胞とともに高度に脱落していた. 不整脈をはじめとする循環器系の障害と呼吸器系の障害は, とともに突然死に関連していることが推定され, 両細胞系の関係を含め, 今後の病態解明が待たれる.

MSAにおける認知症

Konagayaらは, 治療抵抗性パーキンソンニズム, 自律神経不全, 運動性失語を呈し, 頭部CTで著明な進行性前頭葉萎縮を認めた全経過13年のMSA剖検例を報告した³⁹⁾. その後, Horimotoら⁴⁰⁾, Konagayaら⁴¹⁾は, MRIによる半定量的な検討を経時的に行い, MSAでは高率に進行性の脳萎縮を認めることを示した.

我々は, 脳血流SPECTを併用してMSAの高次脳機能を評価した. コントロールに比べてMSA-Pでは視空間・構成機能, 語流暢, 遂行機能障害の, MSA-Cでは視空間・構成機能障害の有意な低下を認め, MSA-PはMSA-Cよりも障害の程度が強く広範な傾向であった. またMSA-Pにおける高次脳機能障害の程度は前頭前野の血流と相関していた.

MSAにおける認知症の頻度の検討では, KitayamaらはMSA 58例中10例(17%)と報告している¹³⁾. また, Brownらは, Mattis Dementia Rating Scaleの低下を372例中73例(20%)に認めたとし, 同認知症スケールの各ドメインの低下様式はMSAと進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; PSP)で類似していると報告した⁴²⁾.

2014年にはNeuropsychology Task Force of the MDS MSA Study GroupによりMSAにおける認知機能低下に関する既報告のまとめと位置づけが提言された(Table 1). その報告では, 認知機能障害の特徴として, 遂行機能障害の頻度は高く, 注意機能, 作業記憶, 再認, 再生, 視空間機能の障害も認め, 症例によっては, 複数のドメインの機能異常を伴い, 軽度の認知症を呈する場合もあり, 認知機能や行動障害に由来よりも注意を払うべきであると強調している⁴³⁾. またMRI, PET, SPECTの既報告も併せて検討し, 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉の萎縮や血流低下を示すことを示した(Table 2).

さらに最近では, 前頭側頭型認知症の臨床病型を呈した剖検例(行動障害型前頭側頭型認知症1例, PSP1例, 大脳皮質基底核変性症1例, 進行性非流暢性失語1例)が報告され

Table 1 Impaired cognitive functions in MSA, MSA-P and MSA-C. Reference 43.

	Often Impaired	Sometimes impaired
MSA-P + MSA-C	Executive cognition	Attention and working memory Spontaneous recall (immediate and delayed) Recognition Visuospatial functions
MSA-P	Executive cognition	Attention and working memory Spontaneous recall Visuospatial functions
MSA-C	Executive cognition	Attention and working memory Spontaneous recall Recognition

MSA, multiple system atrophy; MSA-P, multiple system atrophy, parkinsonian variant; MSA-C, multiple system atrophy, cerebellar variant.

Table 2 Affected cortical regions in MSA assessed by different imaging procedures. Reference 43.

	Frontal	Temporal	Parietal
MRI VBM	Left superior frontal region	Right hippocampus	Left posterior parietal cortex
	Left inferior frontal region	Right inferior temporal region	
	Medial frontal region	Insula	
	Middle frontal region	Hippocampus	
	Orbitofrontal cortex	Temporomesial- ventral enthorinal cortex	
FDG PET	Dorsolateral prefrontal cortex	Superior temporal region (advanced)	Inferior parietal region
	Lateral frontal cortex (early)	Middle temporal region (advanced)	Left angular gyrus (advanced)
	Medial frontal cortex (early)	Inferior temporal region (advanced)	Left precuneus (advanced)
	Orbitofrontal cortex	Fusiform gyrus (advanced)	Right posterior cingulate cortex (advanced)
99mTc-ECD SPECT	Left lateral frontal region	Insula (more pronounced on the left)	
	Left prefrontal cortex		
	Right middle frontal region		

Evidence from comparative studies of cognitive impairment and its imaging correlates. MSA, multiple system atrophy; MRI, magnetic resonance imaging; VBM, voxel-based morphometry; FDG-PET, 18F-fluodeoxyglucose positron emission tomography; 99mTc-ECD SPECT, 99mTechnetium-ethyl cysteinate dimer single-photon-emission computerized tomography.

た。MSAは従来考えられていたよりも高率に遂行機能障害を主体とした認知機能低下を認め、認知症を含めたより幅広い臨床像を呈する可能性がある¹⁴⁾。

MSAにおける認知症の病態⁴³⁾

MRIやPETの結果からは、皮質・小脳病変を伴う前頭葉-基底核回路求心路遮断が責任病変として重視されている⁴³⁾。病理学的には、MSAでは顕著な黒質と被殻の変性と、それに伴う基底核-淡蒼球-視床-皮質回路の破綻を伴うことから、一部はいわゆる皮質下性認知症によっても高次脳機能障害の説明しうる。また、小脳病変も同様に関与している可能性がある。また、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質病変が、MSAでも報告されており、高次脳機能障害に影響を及ぼしうる。一方、MSAで前頭葉を中心にGCIの多数出現することは良く知られているが、その大脳病変の広がりが認知機能との間にどのような関係にあるのかは明らかでは無い。MSAでは病理変化が進行するとGCI出現数はむしろ低下するが、このことも病理と臨床の対比を難しくしているかもしれない。

MSAではneuronal cytoplasmic inclusion (NCI)やneuronal nuclear inclusion (NNI)も出現することが知られており、神経細胞脱落を認める領域では、GCIのみならず神経細胞にNNIやNCIも出現する。Yoshidaは、オリゴデンドログリアのみならず、神経細胞を含めた α -シヌクレイン凝集と病態発現の機序解明が重要であることを指摘している⁴⁴⁾。近年、その考えを支持する報告も認める⁴⁵⁾一方で、細胞脱落が被殻と淡蒼球に限局していることを特徴とするminimal change MSAと呼ばれる病態においても、若年発症で進行が早く突然死を呈する病型と、一般的なMSAと変わらない臨床経過を呈する

病型のあることが報告されており⁴⁶⁾、MSAにおいて、オリゴデンドログリア細胞と神経細胞のどちらが病態の中心であるかは結論がついていない⁴⁵⁾⁴⁷⁾。さらに、PETを用いたMSAの大脳皮質コリン活性は、MSAではPDやPSPと同程度に低下していることが示されており、認知機能への影響も示唆される⁴⁸⁾。MSAにおける認知機能低下の病態解明に向けて、今後のさらなる検討が必要である。

MSAの早期診断へ向けて

Premotor MSAやpreautonomic MSAの診断の可能性を考える際、適切な補助診断法の開発が必要である。Premotor MSAでは、prodromal PD⁴⁹⁾、pure autonomic failure⁵⁰⁾、レビー小体型認知症⁵¹⁾などとの鑑別が、preautonomic MSAではPD、PSP、大脳皮質基底核変性症以外にも、小脳失調を呈するPSP⁵²⁾、前頭側頭型認知症¹⁴⁾などとの鑑別が重要となる。

MRIの有用性は良く知られているが、Mestreらは、MSAの30%において診断基準を満たす前に、被殻や橋にMSAに特徴的な異常所見を認めたと報告した⁵³⁾。ただし、橋の異常信号は、家族性脊髄小脳変性症(SCA1, 2, 3, 7, 8)においても出現しうる⁵⁴⁾。韓国からは、臨床診断MSA 302例中22例(7.3%)においてSCA1, 2, 3, 6, 17、もしくはDRPLAの遺伝子変異を認め、22例中家族歴は19例で認めず、排尿障害は全例で認め、起立性低血圧症状も10例で認めたとする報告があり⁵⁵⁾、MRIのみで診断することの難しさを示している。また被殻後方のT₂高信号も他疾患で報告されており、この所見は磁場強度や撮像条件により変わりうるため注意が必要である⁵⁶⁾⁵⁷⁾。他のMRIを用いた鑑別法としては、脳容積画像の検討では、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、中脳、小脳灰白質、

小脳白質, 扁桃核, 海馬を 22 領域に分割した自動 ROI を用いた検討により, 高い精度でパーキンソン病, MSA, PSP を鑑別出来ることが報告されている⁵⁸⁾. 拡散 MRI の診断有用性に関する検討は数多くあり⁵⁹⁾, conventional MRI に比して早期病態を捉えることが出来ることを我々も報告しているが⁶⁰⁾⁶¹⁾, 拡散 MRI は多施設で標準化出来る撮像方法や評価方法が確立されていない. また多くの MRI の検討が単一施設からの報告であり, その真の診断有用性は, 今後の検討課題である.

髄液中のマーカーとしては, neurofilament light chain, カテコラミン代謝物質, および α シヌクレイン, DJ-1, 総タウなどの病態関連タンパク質の組み合わせが診断に有用である可能性が示されている⁶²⁾. 自律神経検査は有用で, 例えば¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィに注目すると, Lewy 小体を合併する場合や進行例で節後障害を伴う場合には集積は低下するが⁶³⁾, 早期 MSA 例では節前障害が主体であり, 低下しても軽度であると想定されるため⁶⁴⁾. 節前障害と節後障害を推定する自律神経検査法は, PAF や自律神経不全を伴う PD との鑑別でも有用となる⁶⁵⁾⁶⁶⁾. さらに BF-227 をはじめとする α シヌクレイン⁶⁷⁾ を可視化出来る検査方法の開発は極めて重要であり, 今後の発展がまつれる.

最後に

MSA の病態解明は近年急速に進んでおり, COQ2⁶⁸⁾⁶⁹⁾ や α シヌクレインをはじめ, 病態抑止を期待出来る治療ターゲットが明らかになりつつあり, 治験計画を立案する上で重要な疾患の自然歴や自然歴に影響を及ぼす指標も明らかになっている. 一方で, 超早期診断方法と進行を客観的に評価出来るバイオマーカーの開発は必須である. これまで様々な検査方法はいくつも報告されているものの, 複数の検査を組み合わせた場合の有用性の検証, 前方向的観察による有用性の検証, 多施設の比較検討による有用性の検証など, 重要な研究は行われていない. Mono system atrophy や incidental GCI とも言うべき時期に着目し, 認知症をはじめとした症候の広がりにも留意しながら超早期診断方法とバイオマーカーの開発を進める必要がある.

※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

- Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:28-34.
- 高橋 昭, 高城 晋, 山本耕平ら. Shy-Drager 症候群—オリブ橋小脳萎縮症との関連—. *臨床神経* 1969;9:121-129.
- Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989;94:79-100.
- Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett* 1998;249:180-182.
- Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res* 1998;8:359-362.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
- Kollensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23:1093-1099.
- 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.
- Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, et al. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain* 2015;138:3623-3631.
- Sakushima K, Nishimoto N, Nojima M, et al. Epidemiology of multiple system atrophy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Cerebellum* 2015;14:682-687.
- Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, et al. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007;64:545-551.
- Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology* 2008;70:1390-1396.
- Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, et al. Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy. *Eur J Neurol* 2009;16:589-594.
- Aoki N, Boyer PJ, Lund C, et al. Atypical multiple system atrophy is a new subtype of frontotemporal lobar degeneration: frontotemporal lobar degeneration associated with alpha-synuclein. *Acta Neuropathologica* 2015;130:93-105.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-1083.
- 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.
- Gilman S, Little R, Johanns J, et al. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology* 2000;55:527-532.
- Klockgether T, Schroth G, Diener HC, et al. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:297-305.
- Ghorayeb I, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112:1669-1675.
- Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, et al. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2008;255:1483-1485.
- 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.
- Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, et al. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses. *J Neurol Sci* 2016;361:243-249.
- Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in

- neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:396-407.
- 24) Munschauer FE, Loh L, Bannister R, et al. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1990;40:677-679.
 - 25) Isozaki E, Matsubara S, Hayashida T, et al. Morphometric study of nucleus ambiguus in multiple system atrophy presenting with vocal cord abductor paralysis. *Clin Neuropathol* 2000;19:213-220.
 - 26) Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol* 2013;117:45-57.
 - 27) Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, et al. Involvement of medullary serotonergic groups in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2004;55:418-422.
 - 28) Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, et al. Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy. *Mov Disord* 2012;27:919-921.
 - 29) Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, et al. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014;10:271-282.
 - 30) Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, et al. Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2002;58:649-652.
 - 31) Hirayama M, Fukatsu H, Watanabe H, et al. Sequential constriction of upper airway and vocal cords in sleep apnoea of multiple system atrophy: low field magnetic resonance fluoroscopic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:642-645.
 - 32) Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, et al. Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:673-678.
 - 33) Low PA, Reich SG, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015;14:710-719.
 - 34) Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:264-274.
 - 35) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. *Lancet Neurol* 2013;12:222-223.
 - 36) Ito T, Sakakibara R, Nakazawa K, et al. Effects of electrical stimulation of the raphe area on the micturition reflex in cats. *Neurosci* 2006;142:1273-1280.
 - 37) Suzuki J, Nakamura T, Hirayama M, et al. Impaired peripheral vasoconstrictor response to orthostatic stress in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:917-922.
 - 38) Young TM, Asahina M, Nicotra A, et al. Skin vasomotor reflex responses in two contrasting groups of autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol* 2006;253:846-850.
 - 39) Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y, et al. Multiple system atrophy with remarkable frontal lobe atrophy. *Acta Neuropathologica* 1999;97:423-428.
 - 40) Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, et al. Cerebral atrophy in multiple system atrophy by MRI. *J Neurol Sci* 2000;173:109-112.
 - 41) Konagaya M, Konagaya Y, Sakai M, et al. Progressive cerebral atrophy in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2002;195:123-127.
 - 42) Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2010;133:2382-2393.
 - 43) Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. 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.
 - 44) Yoshida M. Multiple system atrophy: alpha-synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathol* 2007;27:484-493.
 - 45) Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, et al. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy. *Brain* 2015;138:2293-2309.
 - 46) Ling H, Asi YT, Petrovic IN, et al. Minimal change multiple system atrophy: an aggressive variant? *Mov Disord* 2015;30:960-967.
 - 47) Stefanova N, Wenning GK. Review: Multiple system atrophy: emerging targets for interventional therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:20-32.
 - 48) Gilman S, Koepp RA, Nan B, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology* 2010;74:1416-1423.
 - 49) Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-1611.
 - 50) Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y, et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:947-952.
 - 51) Koga S, Aoki N, Uitti RJ, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA An autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015;85:404-412.
 - 52) Koga S, Josephs KA, Ogaki K, et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C. *Mov Disord* 2016;31:653-662.
 - 53) Mestre TA, Gupta A, Lang AE. MRI signs of multiple system atrophy preceding the clinical diagnosis: the case for an imaging-supported probable MSA diagnostic category. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:443-444.
 - 54) Lee YC, Liu CS, Wu HM, et al. The 'hot cross bun' sign in the patients with spinocerebellar ataxia. *Eur J Neurol* 2009;16:513-516.
 - 55) Kim HJ, Jeon BS, Shin J, et al. Should genetic testing for SCAs be included in the diagnostic workup for MSA? *Neurology* 2014;83:1733-1738.
 - 56) Watanabe H, Ito M, Fukatsu H, et al. Putaminal magnetic resonance imaging features at various magnetic field strengths in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010;25:1916-1923.
 - 57) Watanabe H, Fukatsu H, Hishikawa N, et al. Field strengths and sequences influence putaminal MRI findings in multiple system atrophy. *Neurology* 2004;62:671.
 - 58) Scherfler C, Gobel G, Muller C, et al. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology* 2016;86:1242-1249.
 - 59) Brooks DJ, Seppi K, Neuroimaging Working Group on MSA.

- Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009;24:949-964.
- 60) Ito M, Watanabe H, Kawai Y, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:722-728.
- 61) Hara K, Watanabe H, Ito M, et al. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:157-161.
- 62) Laurens B, Constantinescu R, Freeman R, et al. Fluid biomarkers in multiple system atrophy: A review of the MSA Biomarker Initiative. *Neurobiol Dis* 2015;80:29-41.
- 63) Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, et al. Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010;25:1744-1747.
- 64) Orimo S, Kanazawa T, Nakamura A, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve can occur in multiple system atrophy. *Acta Neuropathologica* 2007;113:81-86.
- 65) Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020-1025.
- 66) Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, et al. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:453-459.
- 67) 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.
- 68) Multiple-System Atrophy Research C. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013;369:233-244.
- 69) Valera E, Monzio Compagnoni G, Masliah E. Review: Novel treatment strategies targeting alpha-synuclein in multiple system atrophy as a model of synucleinopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:95-106.

Abstract

Expanding concept of clinical conditions and symptoms in multiple system atrophy

Hirohisa Watanabe, M.D.¹⁾²⁾, Yuichi Riku, M.D.²⁾, Tomohiko Nakamura, M.D.²⁾, Kazuhiro Hara, M.D.²⁾, Mizuki Ito, M.D.²⁾, Masaaki Hirayama, M.D.¹⁾³⁾, Mari Yoshida, M.D.⁴⁾, Masahisa Katsuno, M.D.²⁾ and Gen Sobue, M.D.¹⁾⁵⁾

¹⁾Brain and Mind Research Center, Nagoya University

²⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Pathophysiological Laboratory Science, Nagoya University Graduate School of Medicine

⁴⁾Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

⁵⁾Nagoya University Graduate School of Medicine

Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset, progressive neurodegenerative disorder. MSA patients show various phenotypes during the course of their illness including parkinsonism, cerebellar ataxia, autonomic failure, and pyramidal signs. MSA is classified into the parkinsonian (MSA-P) or cerebellar (MSA-C) variant depending on the clinical motor phenotype at presentation. MSA-P and MSA-C are predominant in Western countries and Japan, respectively. The mean age at onset is 55 to 60 years. Prognosis ranges from 6 to 10 years, but some cases survive for more than 15 years. Early and severe autonomic failure is a poor prognostic factor. MSA patients sometimes present with isolated autonomic failure or motor symptoms/signs, and the median duration from onset to the concomitant appearance of motor and autonomic symptoms was approximately 2 years in our previous study. As the presence of the combination of motor and autonomic symptoms is essential for the current diagnostic criteria, early diagnosis is difficult when patients present with isolated autonomic failure or motor symptoms/signs. We experienced MSA patients who died before presentation of the motor symptoms/signs diagnostic for MSA (i.e., premotor MSA). Detection of the nature of autonomic failure consistent with MSA and identification of the dysfunctional anatomical sites may increase the probability of a diagnosis of premotor MSA. Dementia is another problem in MSA. Although dementia had been thought to be rare in MSA, frontal lobe dysfunction is observed frequently during the early course of the illness. Magnetic resonance imaging can show progressive cerebral atrophy in longstanding cases. More recently, MSA patients presenting with frontotemporal dementia preceding the presence of motor and autonomic manifestations diagnostic of MSA have been reported. Novel diagnostic criteria based on an expanding concept of the clinical conditions and symptoms of MSA will be needed for the development of disease-modifying therapies and better management.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:457-464)

Key words: multiple system atrophy, early diagnosis, sudden unexpected death, autonomic failure, dementia