

## 北海道における多系統萎縮症の疫学的実態：HoRC-MSA プロジェクト

研究分担者 佐々木秀直（北海道大学神経内科）  
共同研究者 佐久嶋 研、松島理明、矢部一郎（北海道大学神経内科）  
西本尚樹、佐藤典宏（北海道大学病院高度先進医療支援センター）  
野島正寛、森 満（札幌医科大学公衆衛生）

### 研究要旨

特定疾患臨床調査個人票データを基礎データとして、北海道における多系統萎縮症の疫学的実態を調査した。平成 18 年度から平成 23 年度までの臨床個人調査票データに基づき、平成 25 年 2 月に特定疾患個人調査票を作成した担当医を対象として、郵送調査を行った。1092 例が調査対象となり、郵送調査にて 885 例について返送が得られた（回収率 81%）。無効な回答及び臨床的に MSA ではないと判断された回答を除いた 839 例を解析対象とした。男女比は男性 413 例、女性 426 例でほぼ等しかった。平均発症年齢は 62.1 歳であった。診断は神経内科によるものが 746 例（89%）であった。調査時点での転帰は通院中が 382 例（46%）、死亡が 264 例（31%）、転医が 150 例（18%）、不明が 43 例（5%）であった。小脳失調で発症した多系統萎縮症は、パーキンソニズムまたは自律神経障害で発症した多系統萎縮症に比べて、生命予後が良い傾向が認められた。

### A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) は小脳失調、パーキンソニズム、自律神経障害と特徴とする予後不良の神経変性疾患であり、前景に立つ病型により、パーキンソニズム優位型 (MSA-P) と小脳失調優位型 (MSA-C) に分けられる。疫学を検討した報告では、欧米と本邦では MSA-P と MSA-C の割合が異なること、MSA-C に比べ MSA-P は生命予後が悪いことが報告されている。しかし、多系統萎縮症は希少疾患であることから community-based の疫学研究が十分に実施されている状況とはいえない。そこで今回われわれは、特定疾患制度により集

積された情報に横断調査を加えることにより、北海道全体における多系統萎縮症の疫学を調査することを計画した。

### B. 研究方法

#### 試験デザインと対象患者

本研究は特定疾患個人調査票データと郵送質問紙調査による後ろ向きコホート研究として実施した。北海道において平成 18 年度から平成 23 年度の間に登録された多系統萎縮症の患者を対象とした。平成 25 年 2 月にこれらの患者の担当医に対して、患者一人につき 1 枚の調査票を記入する形の郵送による質問紙調査を行っ

た。

### 郵送調査票

調査票は調査時点での最終確認年月、最終確認年月時点での転帰、最終確認年月時点での主たる症状、最終確認時点でのUMSARS part4、全経過中の神経内科医による診断の有無とした。

#### (倫理面への配慮)

本研究は北海道大学病院自主臨床研究事務局にて、審査・承認されている。

## C. 研究結果

MSA の臨床個人調査票データに基づき、1092 例が調査対象となり、郵送調査にて 885 例 (回収率 81%) について返送が得られた。無効な回答及び臨床的に MSA ではないと判断された回答を除いた 839 例を解析対象とした (図 1)。男女比は男性 413 例、女性 426 例でほぼ等しかった (表 1)。平均発症年齢 (SD) は 62.1 (10.4) 歳 (図 2) で、調査時点での最終確認年月における平均年齢 (SD) は 70.3 (9.3) 歳であった。診断は神経内科によるものが 746 例 (89%) であった。調査時点での転帰は通院中が 382 例 (46%)、死亡が 264 例 (31%)、転医が 150 例 (18%)、不明が 43 例 (5%) であった。診断の確実性を考慮し 30 歳以下で発症した患者を除いた解析では、特定疾患個人調査票における初発症状は失調症状が 516 例、パーキンソニズムが 186 例、自律神経障害が 73 例であり、初発症状別の生存曲線においてパーキンソニズムまたは自律神経障害で発症した患者に比べ、失調症状で発症した患者は生命予後が良

図 1. 調査回収フローチャート

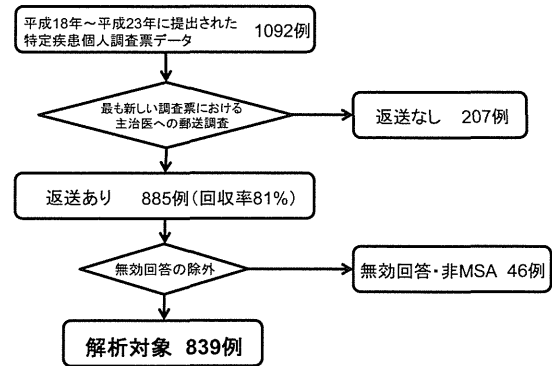
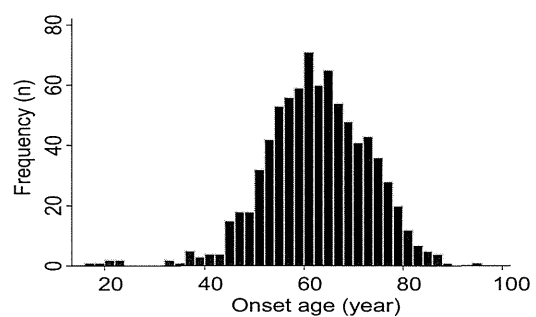


表 1. 患者概要

Variable	Overall (N = 839)
Diagnostic certainty	
Neurologist diagnosed, n (%)	746 (88.9)
Other, n (%)	73 (8.7)
Missing, n (%)	20 (2.4)
Sex	
Women, n (%)	426 (50.8)
Men, n (%)	413 (49.2)
Age	
Symptom onset, years (mean [SD])	62 (10.4)
At survey, years (mean [SD])	70 (9.3)
Condition at survey	
Alive, n (%)	382 (45.5)
Died, n (%)	264 (31.5)
Doctor changed, n (%)	150 (17.9)
Lost, n (%)	23 (2.7)
Missing, n (%)	20 (2.4)

図 2. 発症年齢の分布



い傾向が認められた (図 3)。年齢カテゴリー別の初発症状では、年齢が上がるにつれて、パーキンソニズム発症の割合が高くなる傾向が認められた。

#### D. 考察

今回の研究では、特定疾患個人調査票データと郵送調査を組み合わせることにより、北海道という他の都道府県への患者移動が少ない地域における多系統萎縮症の疫学的実態を調査することができた。

特定疾患個人調査票と郵送調査を用いた疫学研究は、診断の確実性や回収率等により得られた結果の信頼性に一定の限界がある。しかし、今回の調査ではひとつの行政単位に限定したことにより、多系統萎縮症の特定疾患個人調査票が提出された際に記載内容が多系統萎縮症を専門とする神経内科医により確認されていることが担保され、回収率についても地域の神経内科医のネットワークで協力を得ることにより非常に高い回収率となったことから、得られた結果については一定の信頼性が得られたものと考えられる。一方、転医等により最終転帰が確認できていない症例が約 2 割いたことや高齢発症の患者が一定数いること等は今後の課題と考えられた。

#### E. 結論

特定疾患個人調査票と郵送調査を組み合わせた疫学調査を行い、北海道における多系統萎縮症の疫学的実態を明らかにした。

#### F. 健康危険情報

特になし

図 3. 初発症状別の生存曲線

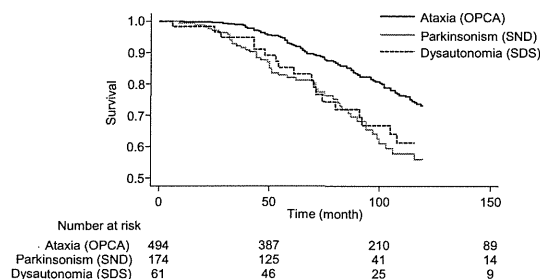
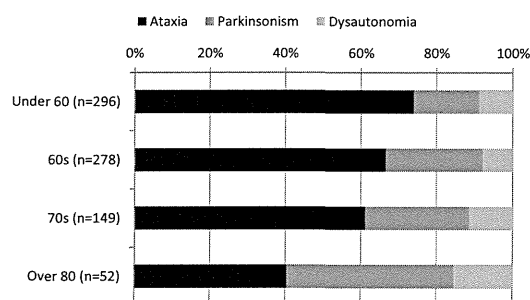


図 4. 年齢カテゴリー別の初発症状



#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

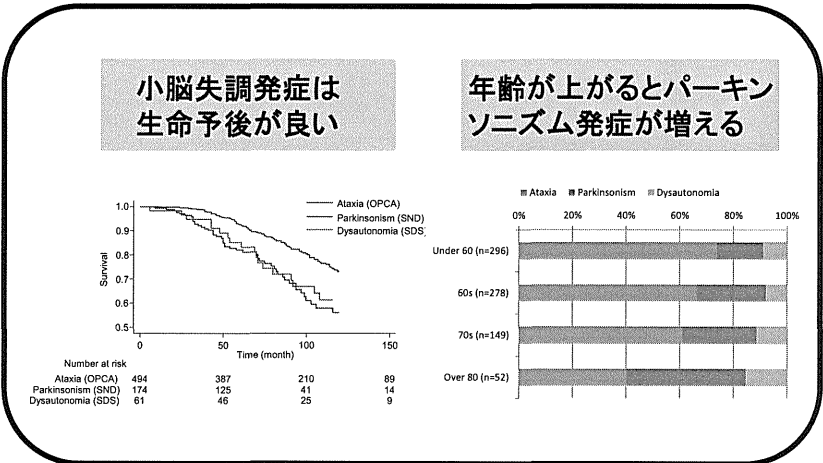
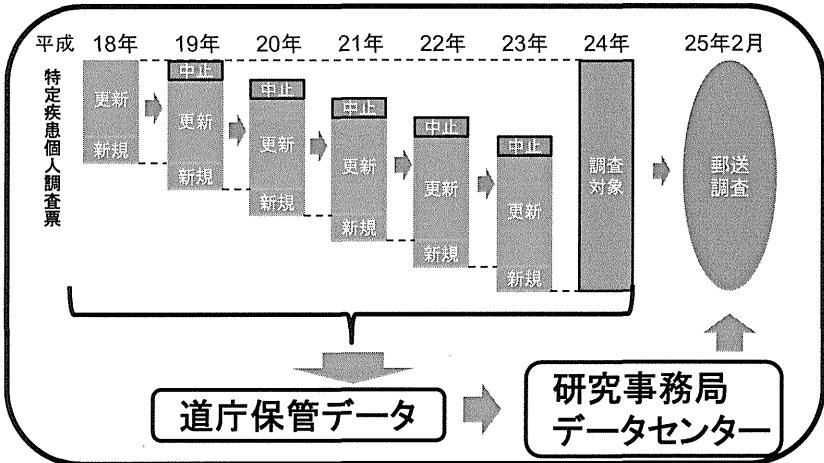
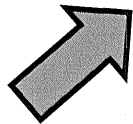
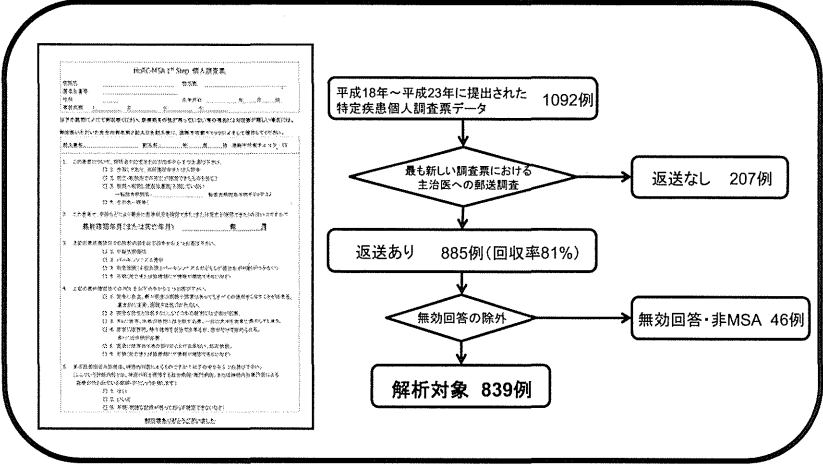
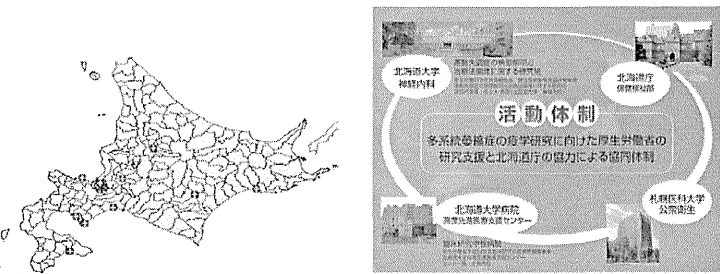
- 1) Sakushima K, Nishimoto N, Nojima M, Matsushima M, Yabe I, Sato S, Mori M, Sasaki H : Epidemiology of Multiple System Atrophy in Hokkaido - the northern most island of Japan: HoRC-MSA project. アジアオセアニア神経学会, 2014年3月2-5日, マカオ

#### 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

# 北海道における多系統萎縮症の疫学的実態 HoRC-MSA プロジェクト

## 特定疾患データと郵送調査による 多系統萎縮症の疫学調査



## 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較（第2報）

研究分担者 佐々木秀直（北海道大学神経内科）  
共同研究者 松島理明、矢部一郎、佐久嶋 研  
（北海道大学医学研究科神経内科学）  
大庭幸治（北海道大学病院高度先進医療支援センター）  
水戸泰紀（市立札幌病院神経内科）  
武井麻子（北祐会神経内科病院）  
保前英希（帯広厚生病院神経内科）  
津坂和文（釧路労災病院神経内科）  
吉田一人（旭川赤十字病院神経内科）  
丸尾泰則（市立函館病院神経内科）

### 研究要旨

多系統萎縮症 (MSA) の症状変化を鋭敏にとらえることができる評価指標の候補として UMSARS や SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUT などが挙げられる。本研究ではこれらを比較検討し、臨床試験において最も有用な評価スケールを明らかにすることを目的とした。北海道大学病院神経内科およびその関連病院で MSA と診断された患者を対象に、約 6 ヶ月毎に各スケールを評価した。85 名を対象とし初回評価を行い、半年後 (2 回目) には 69 名、1 年後 (3 回目) には 57 名で評価を行った。評価点数の変化の大きさを表す SRM については、半年間の推移では UMSARS part4 が最も大きく、1 年間では SARA 合計点が最も大きかった。層別解析では、MSA-P、罹病期間 4 年未満、62 歳未満発症の各群で SRM が大きかった。全般的に UMSARS part2 および part4、SARA、BBS が MSA の症状変化を鋭敏に捉える指標と考えられた。スケールの項目毎に検討すると、手の巧緻運動や起立歩行に関わる項目で SRM が大きく、これらの項目を用いた新たなスケールを考案することにより、臨床試験でより有意な結果を得やすくなる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) の臨床試験を念頭においた際に、症状の変化を鋭敏にとらえることができる評価スケールが必要である。その候補として Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)

や Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、Berg Balance Scale (BBS)、Multiple System Atrophy health-related Quality of Life scale (MSA-QoL)、Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic

questionnaire (SCOPA-AUT)があげられる。我々はそれらのスケールについて比較検討し、臨床試験において最も有用な評価スケールを明らかにすることを目的とし本研究を行った。

## B. 研究方法

対象は北海道大学病院神経内科およびその関連病院でMSAと診断された85名の患者(平均年齢63.8±8.22歳、男性38名、女性47名、MSA-C 60名、MSA-P 25名)。評価者が対象患者を約6ヶ月毎に繰り返し診察し、各種症状評価スケール(UMSARS、SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUT)を評価した。各スケール点数の変化をStandardized Response Mean (SRM)であらわし、Spearmanの順位相関係数で罹病期間と各スケール点数の相関や各スケール点数間の相関を検討した。SRMは0.8以上をLarge、0.5から0.8をModerate、0.5未満をSmallと判定した。

### (倫理面への配慮)

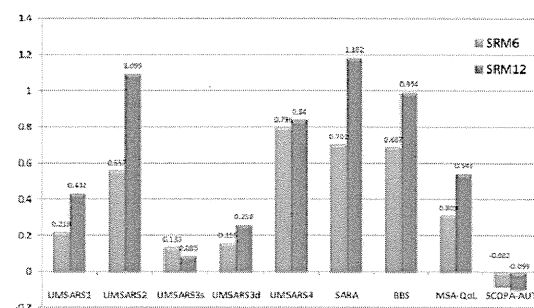
本研究は北海道大学医学研究科自主臨床研究委員会および各施設の倫理委員会の承認を得て実施した。対象者には予め研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得るとともに、集積されたデータは連結可能匿名化した。

## C. 研究結果

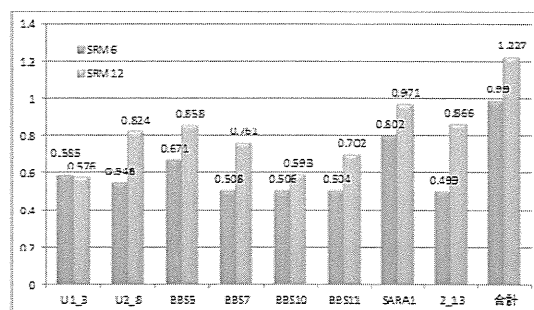
登録患者のうち2回目(半年後)、3回目(1年後)の評価をそれぞれ69名、57名で行った。SRM(半年後: SRM6 / 1年後: SRM12)は、UMSARS part1で0.218/0.432、part2で0.557/1.095、part4で0.796/0.840、SARAで0.702/1.182、BBS

で0.687/0.994、MSA-QoLで0.309/0.543、SCOPA-AUTで-0.082/-0.099であり、半年後ではUMSARS part4が、1年後ではSARA合計点が最も変化の大きいスケールであった(図1)。また、MSA-CよりMSA-P、比較的早期(罹病期間4年未満)・若年発症(62歳未満発症)の群でSRMが大きかった。特に62歳未満発症群は62歳以上発症群と比べてUMSARS part2 (p=0.013)とBBS (p=0.029)で有意にSRMが高かった。BBSについては、発症年齢とSRMの間に有意な相関を認めた(p=0.031)。各スケールの項目別でもSRMを検討したところ、手の巧緻運動や起立歩行に関わる項目において高値であった。これらのSRMの大きな項目を抽出して、そのSRMを再度検討した(図2)。上位4項目および8項目を合計した点数のSRMは半年後および1年後ともどの既存のスケールよりも高値を示した。

(図1)



(図2)



#### D. 考察

本研究結果より UMSARS part2 および part4、SARA、BBS の SRM が大きく、これらのスケールで症状の変化が明瞭にとらえられることが明らかとなった。また、MSA-P、罹病期間 4 年未満群、62 歳未満発症群において SRM が大きく、これらの群の症状進行が速いことも示された。これらの結果は ADL の保たれている群(初回評価の UMSARS part4 が 3 以下)に絞るとさらに明瞭となることから、臨床研究において歩行可能レベルの患者を登録していくことの重要性が再確認された。一方、インタビューで評価する UMSARS part1 や自己記入式スケールである MSA-QoL、SCOPA-AUT の SRM は小さいため、これらのスケールに診察時間短縮のメリットはあっても、症状を的確にとらえることは難しいと考えられた。スケールの項目毎の検討では、手の巧緻運動や起立歩行に関わる項目の SRM が大きかったが、これらの項目は parkinson 症状と運動失調症状の双方が影響しうる内容であった。これらを用いて、より短時間で、なおかつ症状変化をさらに鋭敏に捉えることができる新たな評価スケールの作成も今後の課題と考えられた。

#### E. 結論

若年発症の MSA で進行がより速く、UMSARS part4、part2、SARA、BBS は、MSA の症状変化を鋭敏に反映する。手の巧緻運動や起立歩行に関わるような SRM の大きな項目は短期間での症状の変化をとらえるのに有用である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

準備中

##### 2. 学会発表

- 1) 松島理明, 矢部一郎, 佐久嶋研, 大庭幸治, 水戸泰紀, 武井麻子, 保前英希, 津坂和文, 吉田一人, 丸尾泰則, 佐々木秀直: 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 30 日, 東京
- 2) Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Oba K, Mito Y, Takei A, Hozen H, Tsuzaka K, Yoshida K, Maruo Y, Sasaki H: Comparison of different symptom assessment scales for multiple system atrophy, The 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 17, 2013, Sydney

#### 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

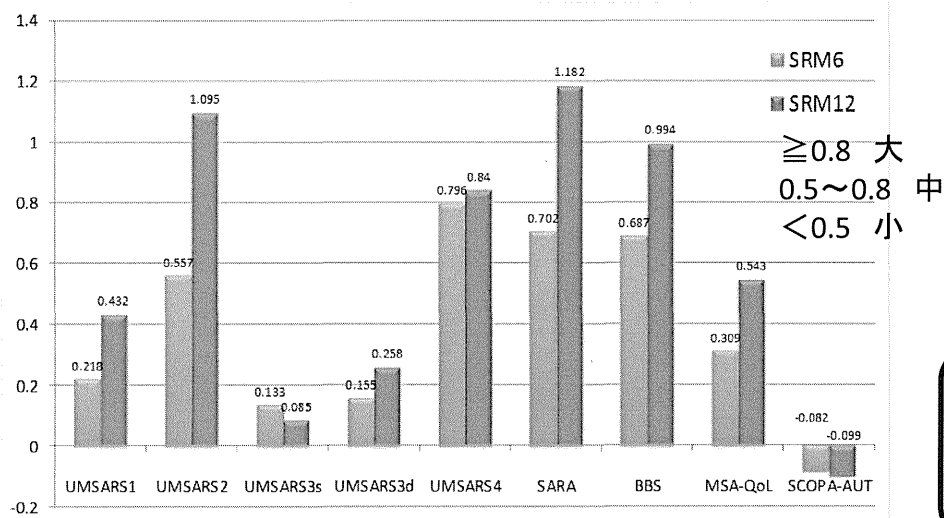
2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

# 多系統萎縮症における症状評価スケールの比較(第2報)

多系統萎縮症の治験評価を念頭に、簡便かつ鋭敏に症状変化をとらえることができる指標の開発が必要である

既存のスケールであるUMSARS、SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUTについて半年間および1年間の変化をSRMという統計指標で評価(登録症例数85名)



UMSARS part1: 症状についての問診  
 part2: 症状の診察  
 part3: 血圧の変化  
 part4: 動作全般の5段階評価  
 SARA: 運動失調症状の診察  
 BBS: バランスの診察  
 MSA-QoL: 各種症状のアンケート  
 SCOPA-AUT: 自律神経症状のアンケート

半年ではUMSARS part4  
 1年ではSARAのSRMが最も高値であった

図. SRMの比較

SRMが大きい → 症状の変化が速い  
 大きかったSRMが小さくなる → 治療の効果が高い

SRMの大きな項目を検討し、今後新たな評価スケール考案の可能性を探る



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 分担研究報告

## 多系統萎縮症と脊髄小脳変性症の鑑別における髄液サイトカインの意義

研究分担者：吉良潤一（九州大学大学院医学研究院 神経内科学）  
共同研究者：山崎 亮（九州大学大学院医学研究院 神経治療学）  
樋渡昭雄（九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学）  
山口浩雄（九州大学大学院医学研究院 神経内科学）  
吉浦 敬（九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学）  
大八木 保政（九州大学大学院医学研究院 神経治療学）

### 研究要旨

脊髄小脳変性症 (SCD) と小脳型多系統萎縮症 (MSA-C) は、早期の鑑別診断が困難である。今回我々は、2005 年 1 月から 2006 年 6 月までに当科入院した SCD 患者 24 例、MSA-C 患者 20 例について、髄液中の炎症性サイトカインレベルを多項目同時測定し、臨床データ、MRI 画像所見との関連性を検討した。単項目比較では、SCD 患者と MSA-C 患者間で明らかな有意差を認めなかったが、SCD 患者においては遺伝性 SCD と比較し孤発性 SCD および MSA-C において IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$  などの炎症性サイトカインレベルが有意に高値であった。また、MSA-C 患者髄液中の MCP-1 レベルは、罹病期間との有意な逆相関を認め、さらに脳幹の萎縮と相関がみられた。これらの結果から、孤発性 SCD 及び MSA-C では炎症性機序が病態形成に関与し、特に MSA-C における MCP-1 レベルは疾患の代用マーカーとして利用できる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (SCD)、運動失調型多系統萎縮症 (MSA-C) 患者髄液中の炎症性サイトカイン 27 種を同時測定し、患者の臨床データならびに MRI 所見との関連性をもとに両疾患の鑑別ならびに経過観察に有用なバイオマーカーを探索・同定する。

### B. 研究方法

2005 年 1 月から 2013 年 6 月に当科に入院した SCD 24 例、MSA-C 20 例について、採取後凍結未解凍の髄液サンプル中の炎症

性サイトカイン 27 種類 (IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13、IL-15、IL-17A、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、CXCL8/IL-8、CXCL10/IP-10、CCL2/MCP-1、CCL3/MIP-1 $\alpha$ 、CCL4/MIP-1 $\beta$ 、CCL5/RANTES、CCL11/eotaxin、G-CSF、GM-CSF、PDGFbb、bFGF、VEGF、IL-1ra) を蛍光ビーズサスペンションアレイアッセイにて同時測定した。また、当時撮像されている頭部 MRI 像の小脳虫部上下最大径、小脳虫部前後径、橋最大前後径、延髄前後径、延髄横径を測定した。統計学

的解析には、student-t 検定、ANOVA with Tukey's post hoc analysis、linear regression model を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会にて承認されている(許可番号 24-218)。

### C. 研究結果

MSA-C と SCD 間の各種サイトカイン単項目比較では、MIP-1 $\beta$  ( $p=0.0550$ )、IFN- $\gamma$  ( $0.0749$ )、IL-1Ra ( $p=0.0980$ )等のサイトカインレベルが MSA-C で高い傾向がみられた。また、SCD を遺伝性(原因遺伝子同定もしくは明確な家族歴あり)と孤発性に分けて比較すると、孤発性 SCD は遺伝性 SCD と比較し IL-1 $\beta$  ( $p=0.0039^{**}$ )、IL-1Ra ( $p=0.0110^{*}$ )が有意に高値で、IFN- $\gamma$  ( $p=0.0549$ )も高い傾向があった。これをふまえて MSA-C と遺伝性 SCD を比較すると、IL-1 $\beta$  ( $p=0.00343^{*}$ )、IL-1Ra ( $p=0.00213^{*}$ )、IFN- $\gamma$  ( $p=0.0361^{*}$ )が MSA-C で有意に高値であった。MSA-C と孤発性 SCD ではサイトカインレベルに有意差はみられなかった。また、興味深いことに、髄液中 MCP-1 レベルは、各疾患間で有意差はみられなかったものの、MSA-C では罹病期間と逆相関していた ( $R^2=0.32$ ,  $p=0.0088^{**}$ )。この傾向は孤発性 SCD ではみられなかった。MRI 画像解析では、MSA-C 群で橋底部前後径が SCD と比較し有意に萎縮していた ( $p<0.01^{**}$ )。また、MSA-C の橋底部前後径は髄液中 MCP-1 レベルと正の相関傾向 ( $R=0.617$ )がみられた。

### D. 考察

今回の研究で、遺伝性 SCD と比較し孤発性 SCD および MSA-C では髄液中炎症性サイトカインレベルの上昇がみられたことから、孤発性 SCD および MSA-C の病態形成における炎症性機序の関与が強く示唆された。有意差があった IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1 はいずれも末梢血単球系細胞の活性化や遊走を惹起することから、MSA-C および孤発性 SCD の病変部で活性化している単球系細胞は、脳内在住のミクログリアだけでなく、末梢血由来細胞も含まれている可能性が高い。また、MSA-C における罹病期間と MCP-1 濃度の負の相関、さらに橋萎縮との逆相関は、疾患初期の病態形成期における炎症性機序がより強いことが示唆され、治療標的として末梢血活性化阻止・遊走阻止が有用である可能性がある。MSA-C に対する抗炎症治療は、これまでにいくつか報告があるが、ミノサイクリンによる脳内ミクログリアのみを標的とした治療は失敗に終わり、免疫グロブリン静注による非特異的免疫抑制治療が奏功したことから、末梢性炎症の抑制が重要であることが示唆される。さらに、MCP-1 の罹病期間との逆相関は、本ケモカインが代用マーカーとしても有用であることが示唆された。

### E. 結論

孤発性 SCD および MSA-C 髄液中では、遺伝性 SCD と比較し炎症性サイトカインレベルの上昇がみられた。さらに MSA-C においては髄液 MCP-1 レベルと罹病期間との逆相関傾向、橋底部前後径との相関傾向がみられたことは、疾患初期の末梢

性炎症細胞の病態形成への関与が示唆され、MSA-C に対する抗炎症治療が有用である可能性が示唆された。

**F. 健康危険情報**

なし

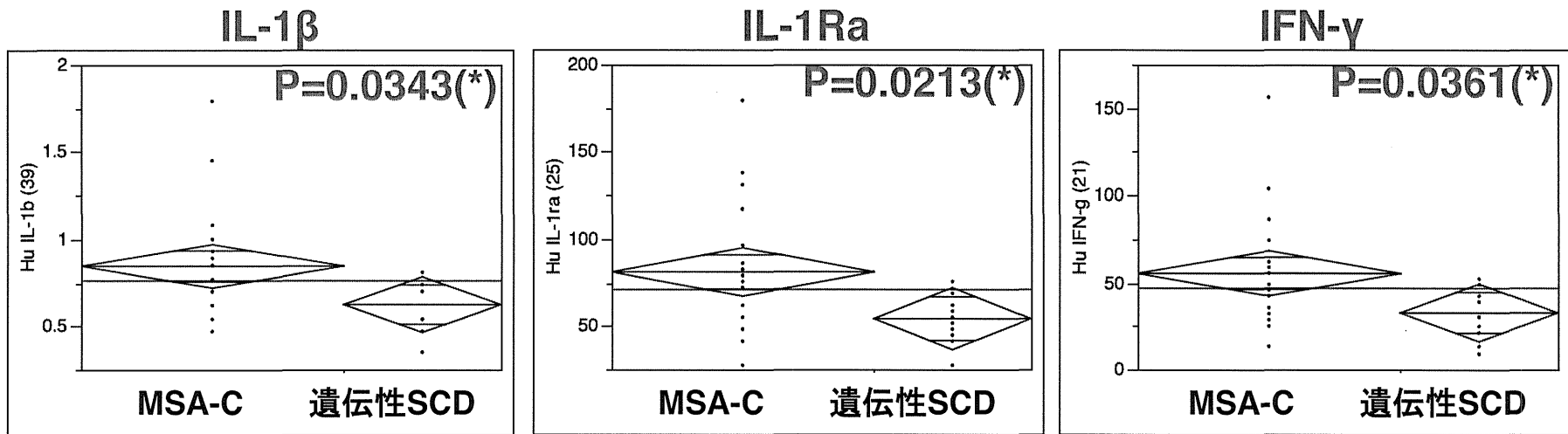
**G. 研究発表**

なし

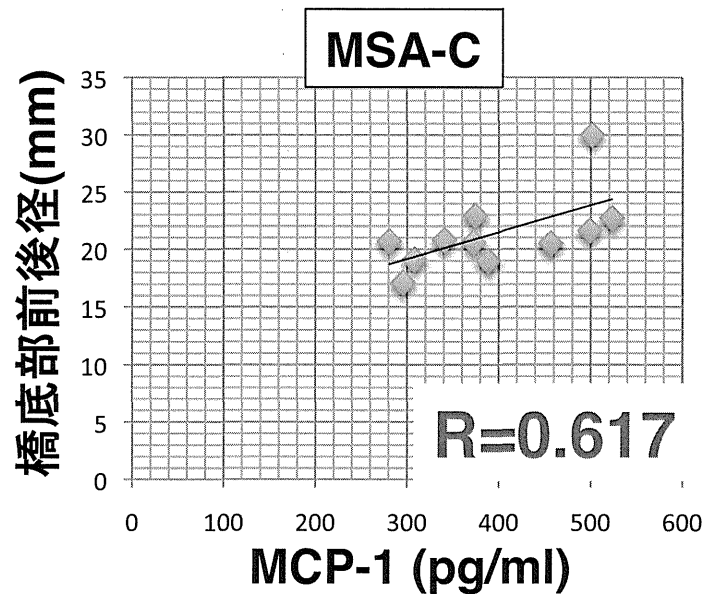
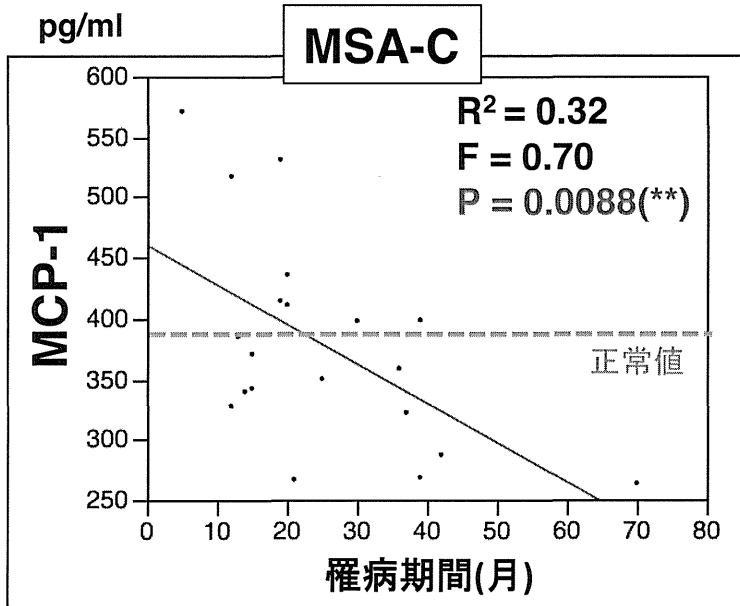
**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

**MSA-Cは遺伝性SCDよりも髄液中の炎症性サイトカインレベル高値**



**MSA-C髄液中MCP-1(CCL2)濃度は  
罹病期間と逆相関し、橋前後径と相関する**



## 神経画像と自律神経機能検査を用いた MSA の早期診断

研究協力者 桑原 聡（千葉大学神経内科）

共同研究者 杉山 淳比古、朝比奈 正人、山本 達也（千葉大学神経内科）

### 研究要旨

多系統萎縮症（MSA, multiple system atrophy）の発症早期における診断感度向上に有用な指標を探索する目的で、運動症状発症 2 年以内に頭部 MRI、自律神経機能検査、排尿機能検査を施行した連続 29 症例の検査所見を後方視的に解析した。対照疾患は遺伝性脊髄小脳変性症 18 例とした。MSA 全体では、「画像異常」（被殻の信号変化あるいは cross sign のいずれかを認める）の感度が 83%（特異度 78%）と最も高く、次いで「100ml 以上の残尿」の感度が 66%（特異度 83%）と高かった。指標の組み合わせによる評価では、「画像異常」あるいは「残尿」がみられる場合は、MSA 全体では感度 97%（特異度 72%）と最も高い結果であった。運動症状発現 2 年以内の早期 MSA において、頭部画像所見と残尿量測定との組み合わせによって MSA の診断感度を高めることができる可能性がある。

### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA, multiple system atrophy）は自律神経不全、小脳性運動失調、パーキンソニズムを主症状とし、10 年程度の経過で死に至る予後不良の変性疾患である。診療方針を立て、生命予後に影響を与える因子を予想する上で早期診断が重要であることはいままでの間もない。また、近い将来に開発が期待される根治的治療を進行期に導入しても十分な効果は期待できず、非常に早い時期に診断・介入を図る必要があり、より感度の高い早期診断法の開発が望まれている。現在、MSA の診断基準としては 2008 年に公表された Gilman の診断基準が用いられているが、病初期における診断感度は高いとは

言えない（Osaki et al. 2009）。この診断基準では、probable MSA の診断に自律神経不全が必須である。具体的な自律神経不全の症候としては、起立性低血圧（起立後 3 分以内に収縮期血圧 30mmHg 以上、拡張期血圧 15mmHg 以上の低下）もしくは尿失禁（膀胱からの尿の排出を制御できない状態で男性の場合は陰萎を伴う）の存在を指している。しかしながら、この基準を満たす起立性低血圧が病初期の MSA 患者においてどの程度の頻度で見られるのかは明らかにされていない。また、排尿障害は失禁と定義しているのみで、解釈によっては腹圧性失禁などの非神経原性失禁や軽度の排尿障害まで含まれてしまう可能性がある。MSA では蓄尿障害

(いわゆる過活動膀胱)と排尿困難感や残尿などの排出障害のいずれもみられ、特に排出障害はMSAにより特徴的である。排出障害の指標として残尿量の測定は定量性もあり、MSAの排尿障害の有用な指標となる可能性がある。千葉大学における過去の検討では、MSAでは100ml以上の残尿がしばしばみられるが、鑑別が問題となる他の変性疾患では残尿が100mlを超えることは稀であることが明らかにされている。100mlを超える残尿はMSAを診断する上で有用な指標になる可能性がある。

我々は、head-up tilt試験、心拍変動測定、発汗機能検査、残尿100mlを基準とした排尿障害の評価、頭部MRIを病早期に施行できたMSA例を後方視的に解析し、MSAの早期診断におけるこれらの指標の有用性を評価した。

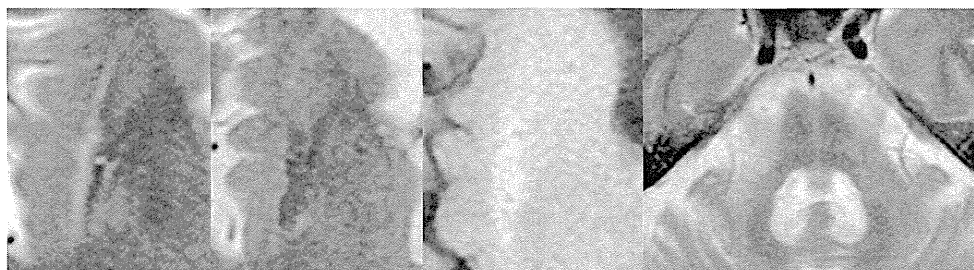
## B. 研究方法

経過中にGilmanの診断基準で

probable MSAと診断された症例のうち、運動症状発症2年以内に千葉大学で頭部MRI、自律神経機能検査、排尿機能検査を施行した連続29症例(男性19例、女性10例、検査時年齢 $64.4 \pm 7.5$ 歳)を抽出した。遺伝性脊髄小脳変性症と臨床的に診断され、頭部MRI、自律神経機能検査、排尿機能検査を施行した連続18症例(遺伝子検査施行済みが10例)を疾患対照とした。MRIの診断指標としては、T2WIにおける橋のhot cross bun sign、T2WIにおける被殻外縁の高信号、被殻の低信号、T1WIにおける被殻の高信号のいずれかとした(図1)。自律神経機能異常の指標としては、排尿機能検査における残尿(100ml以上)、head-up tilt試験における起立性低血圧(収縮期血圧30mmHgまたは拡張期血圧15mmHg以上の低下)、交感神経性発汗反応(SSwR)の消失、心電図R-R間隔変動係数( $CV_{R-R}$ )の低下を用いた。

図1.

右からT2WIにおける被殻外縁の高信号、被殻の低信号、T1WIにおける被殻の高信号、T2WIにおける橋のhot cross bun sign



## C. 研究結果

検査施行時にGilmanの診断基準でprobable MSAと診断されたのは29例中21例(72%)であった。各検査での異常

所見の感度を表1に示す。

表 1. MSA における各検査の異常所見の感度

MSA 全体	画像異常	残尿	起立性低血圧	CV <sub>R-R</sub> 低下	SSwR 消失
感度(%)	83	66	45	36	43
特異度(%)	78	83	78	94	58
PPV(%)	86	86	76	90	64

PPV : positive predictive value

表 2. 指標を組み合わせた場合の感度と特異度

指標の組み合わせ	感度(%)	特異度(%)
「画像異常」または「残尿」	97	72
「hot cross bun sign」または「残尿」	93	83
「画像異常」または「起立性低血圧」	93	72

MSA 全体では MRI の「画像異常」（被殻の信号変化あるいは hot cross bun sign のいずれかが有ること）の感度が 83% と最も高く（hot cross bun sign 陽性は 48%、被殻の T1WI 高信号は 41%、被殻の T2WI 低信号は 21%、被殻外縁の T2WI 高信号は 14%）、ついで「100ml 以上の残尿」が 66%、「起立性低血圧」が 45% であった。MSA-C 群では「画像異常」の感度が 81% と最も高く（hot cross bun sign 陽性は 69%、被殻の T1WI 高信号は 19%、被殻の T2WI 低信号は 6%、被殻外縁の T2WI 高信号は 6%）、「残尿」は 56%、「起立性低血圧」は 38% であった。MSA-P 群では「画像異常」の感度が 85% と最も高く（hot cross bun sign 陽性は 23%、被殻の T1WI 高信号は 69%、被殻の T2WI 低信号は 38%、被殻外縁の T2WI 高信号は 23%）、「残尿」は 77%、「起立性低血圧」は 54% であった。指標の組み合わせによる検討では、MSA 全体でみると

診断基準を「画像異常」あるいは「残尿」を認めるものと定義した感度は 97%（特異度 72%）と最も高かった。次いで感度が高かったのは「hot cross bun sign」あるいは「残尿」の 93%（特異度 83%）で、それに続いて「画像異常」あるいは「起立性低血圧」の感度が 93%（特異度 72%）と高かった。

#### D. 考察

今回の対象において初回評価時に Gilman の診断基準での probable MSA を満たしたのは 72% であった。MRI、自律神経機能検査、排尿障害の指標の感度については、画像異常の感度が 83% と最も高かった。その他の指標は Gilman の診断基準の感度よりも低かった。指標の組み合わせによる評価では、「画像異常あるいは残尿を認めるもの」が感度 97% と最も高く、Gilman 診断基準の感度を大きく上回った。

画像異常 (hot cross bun sign または被殻の異常信号) は早期 MSA において感度が高いことが明らかとなり、特に MSA-C では hot cross bun sign が感度、特異度ともに高かった。MSA-P では被殻の異常信号は感度が高いものの特異度はやや低かった。過去の報告によれば、今回用いた MRI の撮像条件に加えて T2\* を用いたり、被殻外側縁の平坦化など他の所見と組み合わせることで感度や特異度を高められる可能性が指摘されている。Gilman の診断基準では、MRI の異常所見は possible MSA の additional feature に位置づけられている。しかしながら、今回の結果は MRI の異常所見が MSA の早期診断に有用であることを示しており、MSA の診断基準においてより上位の項目に位置づける必要性が示唆された。

「残尿 100ml 以上」は早期 MSA において比較的感度が高く、特異度が高かった。Gilman 診断基準での probable MSA には「失禁」が含まれているが、失禁には切迫性、腹圧性、溢流性のものなどがあり、中高年の女性では腹圧性尿失禁はめずらしくない。MSA では切迫性尿失禁がみられるが、臨床では他の失禁と鑑別がしばしば難しい。さらに、MSA でみられる頻尿、切迫尿意、切迫性尿失禁などの蓄尿障害は他の神経疾患でもよくみられる症状であり、特異性が高いとは言えない。一方、MSA では高度な尿の排出障害を呈するのが特徴で、残尿はしばしば 100ml を超えるが、MSA と鑑別が問題となる他の疾患では 100ml を超える残尿は希である (Yamamoto et al. in press)。今回の結果からも、排出障害を客観的に評価でき

る残尿量測定による「100ml 以上の残尿」という所見は MSA の鑑別診断に有用と考えられた。残尿量は残尿エコーを用いることで簡便かつ非侵襲的に測定することができ、MSA の診断基準に取り入れることが望まれる。

Gilman の診断基準では、probable MSA の診断には起立性低血圧または尿失禁のいずれかが必須とされる。今回の検討では、起立性低血圧の感度は 45%、特異度は 78% と比較的高いものの、早期 MSA の診断においての有用性は高いとは言えない。また、 $CV_{R-R}$  値低下や交感神経性発汗反応消失などの自律神経機能検査の感度は低く、MSA の早期診断に有用とは考えられなかった。

今回の検討では、MSA の早期診断において「hot cross bun sign」あるいは「残尿」の組み合わせは感度 93%、特異度 83% であり、有用性が高いと考えられた。Gilman の診断基準は、基本的には問診および診察所見に基づいて MSA の診断が行われる。これは日本と異なり欧米の診療環境では、種々の検査を行うことが容易ではないことを反映していると考えられるが、早期 MSA の診断精度という点では問題がある。MSA の診断基準という観点からは、MRI の撮像と残尿量測定は、MSA の早期診断において優先度が高いものと思われた。

## E. 結論

運動症状発現 2 年以内の早期 MSA において、頭部 MRI と残尿量の測定は MSA の早期診断に有用である。



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S: Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *Neurourol Urodyn* 2013 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 神経画像と自律神経機能検査を用いた 多系統萎縮症の早期診断

所属:千葉大学大学院医学研究院 神経内科  
氏名:桑原 聡

**目的:** 運動症状発症2年以内に頭部MRIと自律神経機能検査を施行した多系統萎縮症(MSA)患者を後方視的に検討し、発症早期における診断感度向上に有用な指標を探索する。

**方法:** MSA患者29名の頭部MRI所見(被殻変性所見・hot cross bun sign)、残尿量、起立性低血圧、心電図R-R間隔変動係数( $CV_{R-R}$ )、皮膚発汗反応について、初回評価時の感度を算出した。

**結果:** MSAでは「画像異常」の感度が83%と最も高く、次いで「残尿」が66%、「起立性低血圧」が54%であった。所見の組み合わせによる評価では、診断基準を「画像異常」あるいは「残尿」をみとめるものとする感度97%・特異度72%であった。

## 結論:

運動症状発症2年以内の早期MSAにおいて、頭部MRIと残尿の評価を組み合わせることで診断感度を高めることができる。

運動症状発症2年以内のMSAにおける各指標の感度

診断指標	感度 (%)
画像異常	83
被殻外側のT2WI高信号	14
被殻のT2WI低信号	21
被殻のT1WI高信号	41
hot cross bun sign	48
残尿(残尿100ml以上)	66
起立性低血圧	45
$CV_{R-R}$ 低下	36
皮膚発汗反応消失	43

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 分担研究報告

新しい拡散強調画像を用いた上小脳脚病変の検討  
～多系統萎縮症と脊髄小脳変性症を中心に～

研究分担者 祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授）  
共同研究者 原 一洋、伊藤瑞規、熱田直樹、千田 譲、中村亮一、渡辺はづき、  
坪井 崇、米山典孝  
（名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学）  
渡辺宏久（名古屋大学 脳とこころの研究センター）  
饗場郁子（東名古屋病院神経内科）  
長縄慎二（名古屋大学大学院医学系研究科 放射線医学）

### 研究要旨

主な小脳遠心路には歯状核赤核視床皮質投射系と歯状核赤核オリブ路の 2 種類がありそのどちらも上小脳脚を通過し上小脳脚は遠心路にとって重要である。一方小脳失調を来す疾患には上小脳脚が障害される脊髄小脳変性症（SCA）3、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、進行性核上性麻痺（PSP）と上小脳脚の障害が軽い多系統萎縮症（MSA）の初期～中期、SCA2、SCA6、SCA31 がある。このため上小脳脚病変の有無が診断や小脳失調の病態把握に有用である可能性があり、臨床的に簡易に上小脳脚病変の有無を確認出来る撮像法確立は重要である。今回小脳失調を来す疾患において RESOLVE を用いて上小脳脚交叉を評価した。Control、MSA、パーキンソン病（PD）、SCA6、SCA31 では上小脳脚交叉は正常に描出されていたが、SCA3、DRPLA では全例、PSP では半数で上小脳脚交叉が異常に描出されなかった。上小脳脚交叉に注目することで求心路と遠心路の小脳障害を簡便に鑑別出来る可能性がある。今後病理学的な裏付けを含め更なる症例の蓄積が望まれる。

#### A. 研究目的

Readout segmentation of long variable echo trains (RESOLVE) は、一方向のみに motion-probing gradient (MPG) を設定した拡散強調画像を何度も撮影し、その画像を重ね合わせて解像度を上げる撮影方法である。MPG に平行方向の線維は低信号、垂直方向の線維は高信

号となる。そのため線維間のコントラストが強調され、脳幹諸核や線維の走行を他の画像方法と比較し明瞭に描出することができ、特に上小脳脚交叉は明瞭な高信号を示す。

主な小脳遠心路には歯状核赤核視床皮質投射系と歯状核赤核オリブ路の 2 種類がありそのどちらも上小脳脚を通過し、

上小脳脚は遠心路にとって重要である。一方、小脳失調を来す疾患には上小脳脚を中心とした遠心路の障害を来しやすい PSP、SCA3、DRPLA と上小脳脚の障害をきたしにくく、その障害が比較的軽く遠心路より求心路の障害を主に認める MSA の初期～中期、SCA2、SCA6、SCA31 があり、上小脳脚病変の有無を判断することで、診断や病態把握に有用である可能性がある。そのため、臨床的に簡易に上小脳脚病変の有無を確認出来る撮像法確立は重要である。

そこで今回、我々は小脳失調を来す様々な疾患において頭部 MRI の新しい撮像法である RESOLVE を用いて、上小脳脚交叉障害の有無を評価した。

## B. 研究方法

対象は平成 23 年 4 月から平成 24 年 9 月までに当院受診した MSA-C 18 例、MSA-P 13 例、PD 25 例、PSP 20 例、SCA 5 例 (SCA3 2 例、SCA6 1 例、SCA31 1 例、DRPLA 1 例)。MSA と PSP は診断基準で probable 以上で、PSP は全例 Richardson 型であった。SCA は全例遺伝子検査にてその病型が確定できている症例のみを対象とした。さらに比較対象として正常 Control 24 例も対象とした。

評価方法は 3.0T MRI を用い RESOLVE を施行し、上小脳脚交叉の障害の有無を比較検討した。撮像された画像所見は、臨床情報を知らされていない 2 名の神経内科医師が匿名化された画像から独立して同部位の輝度変化を確認し、その描出の有無につき評価した。

## (倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針を遵守し、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行った。

## C. 研究結果

RESOLVE を用いて上小脳脚交叉の障害の有無を評価したところ、Control では、全例で上小脳脚交叉は正常所見である高信号を呈していた。また PD と MSA では全例コントロールと同様に上小脳脚交叉が高信号に描出され正常所見を呈していた。一方、PSP では 20 例中 10 例 (50%) で上小脳脚交叉の高信号が消失しており異常所見を呈していた。また SCA 群は SCA3 と DRPLA では上小脳脚交叉は描出されず異常所見を呈しており、SCA6 と SCA31 では上小脳脚交叉が描出されており正常所見であった。

## D. 考察

主な小脳遠心路として、大きく 2 種類の経路が存在する。一つは歯状核⇒上小脳脚⇒対側赤核⇒視床⇒大脳皮質へと接続する歯状核赤核視床皮質投射系と、もう一つは歯状核⇒上小脳脚⇒対側赤核⇒下オリーブ核へと接続する歯状核赤核オリーブ路である。そのどちらも上小脳脚を通過し上小脳脚は遠心路にとって重要である。一方、小脳失調を来す疾患は、上小脳脚が障害されやすい SCA3、DRPLA、PSP と、上小脳脚の障害が軽く主に求心路の障害を認める MSA の初期～中期、SCA2、SCA6、SCA31 に分けられる。上小脳脚が遠心路にとって重要であるため、上小脳脚病変の有無を評価することで、脊髄小脳