

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
平成 25 年度ワークショップ報告書

【演題名】MSA の診断基準を考える：臨床治験へ向けて

【演 者】祖父江 元

【所 属】名古屋大学神経内科

【要 約】

神経変性疾患の病態抑止療法において早期診断と早期治療が極めて重要であることは、アルツハイマー病や球脊髄性筋萎縮症の治験で示されている。多系統萎縮症 (MSA) の診断基準は 2008 年には第 2 回コンセンサス声明¹⁾が出され、possible の見直し、red flags sign の導入などにより、第 1 回に比べて診断感度を高める試みがなされたが、初回受診の possible の感度は 41%と²⁾、十分とは言えない。この原因には自律神経不全と運動機能異常が診断に必須であることが挙げられる。これらの揃う期間は中央値 2 年で³⁾、早期には運動機能異常のみを呈する (preautonomic MSA) もしくは自律神経不全のみを呈する (premotor MSA) 症例が多いことが想定される。

Premotor MSA については、病理学的に MSA と確定され、オリブ橋小脳 (OPC) 系、黒質線条体 (SN) 系の病変が極めて軽微な 102 剖検例の臨床特徴の検討では 4 例は自律神経不全で発症し、運動症状は無い、もしくは死亡直前に軽度認めただのみであった。4 例の生前診断は全例 Shy Drager 症候群で、排尿障害を全例に認め、起立性低血圧か呼吸障害を伴い、

発症 2 年以内に突然死していた。病理学的には、Glial cytoplasmic inclusion を認め、脊髓中間外側核、Onuf 核、延髄自律神経諸核とその周囲の細胞脱落やグリオーシスが明瞭であった。また延髄では循環や呼吸で重要な役割を果たす tyrosine hydroxylase premotor 陽性細胞の脱落が明瞭であった。自律神経不全を主徴とし、臨床診断基準を満たす前に突然死する症例のあることが確認された。純粹自律神経不全症と異なり節前性病変を主体とし、発症早期に短時間で排尿障害を中心とした多彩な自律神経不全を呈することが特徴であり⁴⁾、premotor MSA と呼べる本病型の診断基準確立は、早期治療介入上、重要と考えられた。

Preautonomic MSA 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 年～14 年を要した MSA-P 4 症例が近年報告された⁵⁾。また、MSA-C でも、preautonomic MSA の時期が長い症例は進行も遅い可能性が指摘されている⁶⁾。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 MSA が存在すること、早期から複数の自律神経不全を呈し、運動機能異常を認める前に突然死する

MSA の存在することを併せて考えると、一系統に障害が限局している mono system atrophy と呼ぶべき病型をどのように診断していくのかが、大切である。

MSA の診断のためのバイオマーカーとしては、拡散 MRI の有用性が複数報告されている。我々は conventional MRI で異常信号の出現する前から拡散 MRI では高率に異常を確認出来ることを報告した⁷⁾。また、近年の注目すべき成果として、[11C]BF-227 PET を用いた MSA の脳内 α -シヌクレイン蛋白質凝集体の可視化

が挙げられる⁸⁾。さらに、現在は除外基準になっているが MSA における認知機能低下を考え、進行の指標とする上で、大脳萎縮への着目は重要である^{9, 10)}。

以上、Mono system atrophy 即ち premotor MSA / preautonomic MSA の診断基準の必要性と、それを踏まえた自律神経不全の特徴や自律神経検査の意義再考、拡散 MRI や PET の導入、高次脳機能や大脳画像の導入をした前方向的観察研究の立ち上げが MSA の臨床治験へ向けた喫緊の課題と思われる。

【参考資料】

1. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71:670-6.
2. Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, et al. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24:2272-6.
3. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002 ;125:1070-83.
4. 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;76:947-52.
5. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord*. 2012;27:1186-90.
6. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 ;53:297-305.
7. 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;78:722-8.
8. 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)ethyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole

positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 2010;133:1772-8.

9. Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y, et al. Multiple system atrophy with remarkable frontal lobe atrophy. *Acta Neuropathol*. 1999;97:423-8.
10. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*. 2008;70:1390-6.