

認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見

研究分担者：祖父江元 名古屋大学 脳とこころの研究センター

研究協力者：原一洋、今井和憲、川畑和也、榊田道人、坪井崇、中村亮一、
伊藤瑞規、熱田直樹、勝野雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

渡辺宏久、バガリナオ エピファニオジュニア、大嶽れい子

名古屋大学 脳とこころの研究センター

研究要旨（認知機能低下を示す多系統萎縮症の脳内ネットワーク解析所見）

近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうることが指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていない。そこで今回我々は明らかな認知機能低下を認める症例を含めたMSAにVoxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)、安静時脳機能MRIを認知機能別に施行し、健常群と比較し萎縮を認める部位及び脳内神経回路障害の有無を確認した。その結果MSA患者は健常群と比較しMini-Mental State Examination(MMSE)やAddenbrooke's Cognitive Examination Revised(ACE-R)が有意に低下しているにも関わらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路も保たれていた。ACE-R低下群では健常群やACE-R正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた。以上からMSAでは大脳皮質より早期に解剖学的神経回路の変化が出現し、認知機能低下にはこれら解剖学的神経回路の障害が関連している可能性が示唆された。

A.研究目的

近年、多系統萎縮症(MSA)では認知機能低下を認めうることが指摘されている。特に我々はMSAで遂行機能を主体とした認知機能低下を認め、前頭葉の血流低下が病態と関係していることを見出している。しかし、MSAでは遂行機能障害以外にも記憶、視空間機能も障害されることがしばしば報告されている。ただしその病態は十分に分かっていな

い。そこで今回我々は明らかな認知機能低下を認める症例を含めたMSAにVoxel-based morphometry(VBM)、tract-based spatial statistics(TBSS)、安静時脳機能MRIを認知機能別に施行し、健常群と比較し萎縮を認める部位及び脳内神経回路障害の有無を確認した。

B.研究方法

2013年10月から2015年12月までに当院受診し診断基準を満たした連続MSA29例で

頭部 MRI や認知機能評価が病状のため不能な 2 例を除き 27 例を、年齢・性別で統計学的に有意差のない健常群 27 例(63.2±7.8 歳、男/女 16/11)と比較検討した。当病院倫理委員会の承認の上、MSA 全例で unified MSA rating scale (UMSARS) を評価し、認知機能の評価には Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) を用いた。認知機能の分類として正常群を ACE-R の 89 点以上とし、低下群を 88 点以下とした。ACE-R 正常群 14 例(60.7±8.5 歳、男/女 8/6)、ACE-R 低下群 13 例(66.3±7.4 歳、男/女 8/5)。画像は 3.0T MRI を用いて 3D-T1、拡散テンソル画像、安静時脳機能 MRI を施行し、解剖学的な容積や皮質下の白質回路解析である VBM や TBSS と機能的な回路解析である独立成分分析(ICA) にて萎縮部位の確認と脳内神経回路解析を行った(FDR, $P < 0.05$)。

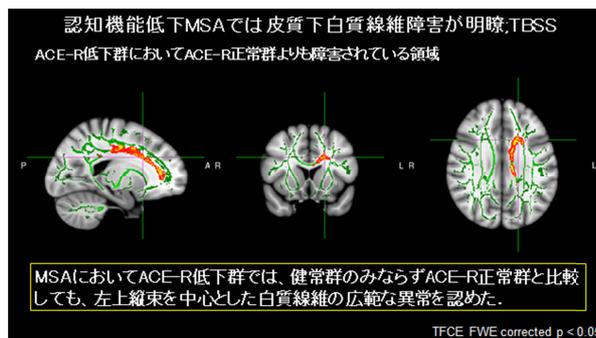
(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守して実施した。研究開始前に同意説明文書を含む研究計画書について名古屋大学医学部倫理審査委員会の審査を受けた。また本研究において収集する各種臨床スコア、認知機能検査などの臨床情報、および頭部 MRI などは、医師など法律により守秘義務を課せられた職種のみが扱い保護された。

C. 研究結果

VBM において ACE-R 低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方安静時脳機能 MRI では背側 Default Mode network と Salience network で軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。一方、TBSS では ACE-R 低下群と健常群を比較し小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常なかった。一方 ACE-R 低下群では健常群と比較し小脳脚や橋横線維に加えて、前

頭葉中心とした広範な異常を認めた。また ACE-R 低下群と ACE-R 正常群と比較したところ、左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めた。



D. 考察

VBM において ACE-R 低下群では小脳萎縮は認めるものの大脳萎縮は認めなかった。一方安静時脳機能 MRI でも背側 Default Mode network と Salience network で軽微な異常を認めたものの全般的には良く保たれていた。一方、TBSS では ACE-R 正常群と健常群を比較し小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常はなかった。一方 ACE-R 低下群では健常群と比較し小脳脚や橋横線維に加えて、前頭葉中心とした広範な異常を認めた。また ACE-R 低下群と ACE-R 正常群と比較したところ、ACE-R 低下群で左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めた。

過去の報告では上縦束により運動制御、作業記憶、言語、視覚空間認知などの障害が生ずると言われている。本研究では ACE-R 低下群の下位項目が全般的に低下しており、ACE-R 低下群で ACE-R 正常群と比較し、左上縦束を中心とした白質線維の広範な異常を認めたのに関連がある可能性が示唆される。つまり解剖学的神経回路の破綻が MSA の高次脳機能障害に関連している可能性がある。またアルツハイマ - 病やレビ - 小体型認知症では一般に機能的神経回路障害が解剖学的神経回路障害よりも優位であるが、本研究の MSA では解剖学的神経回路の障害が優位であり病態についてはさらなる前方向的な検討

が必要と思われる。

E. 結論

MSA 患者は健常群と比較し MMSE や ACE-R が有意に低下しているにも関わらず、萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。機能的脳内神経回路もほぼ保たれていた。ACE-R 低下群では健常群や ACE-R 正常群と比較し広範な解剖学的神経回路障害を前方優位、上縦束優位に認めた。以上から MSA では大脳皮質より早期に解剖学的神経回路の変化が出現し、認知機能低下にはこれら解剖学的神経回路の障害が関連している可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Ito M, Watanabe H, Kawai Y, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. J Neuro Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 722-8.
- 2) Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. Neurology. 2008; 70: 1390-6.
- 3) Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. J Neurol Sci 2008; 271: 40-6.

- 4) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013; 12(3): 222-3.
- 5) Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. J Neural Transm (Vienna). 2015; 122(12): 1663-72.
- 6) Watanabe H, Sobue G. Filling in the missing puzzle piece between cardiac MIBG scintigraphy findings and Parkinson's disease pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(9): 937.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

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。