

## 特集

## 多系統萎縮症の早期診断と病態解明

渡辺 宏久<sup>\*1</sup> 川畑 和也<sup>\*2</sup> 伊藤 瑞規<sup>\*3</sup>  
水谷 泰彰<sup>\*4</sup> 島 さゆり<sup>\*5</sup> 植田 晃広<sup>\*6</sup>

## 内容紹介

多系統萎縮症(MSA: multiple system atrophy)は、我が国で最多の脊髄小脳変性症という側面と、パーキンソン病と鑑別が必要な最多のパーキンソン症候群という側面を併せ持つ。背景病理として $\alpha$ シヌクレインの蓄積と、オリゴデンドロサイトの障害を特徴とする。近年、 $\alpha$ シヌクレインへの抗体療法を中心とした病態抑止治療の開発が進み、有望な治験結果も出てきている。このため、適切かつ幅広い施設で用いる事が可能な診断方法およびバイオマーカー開発、さらに $\alpha$ シヌクレインを超えた病態の解明が極めて重要である。ここでは、MSAの早期診断と病態解明について、我々のこれまでの取り組みを紹介する。

## はじめに

多系統萎縮症(MSA)は、自律神経不全(起立性低血圧、排尿障害)、小脳性運動失調、パーキンソニズムを、経過中に種々の程度で認める神経

変性疾患である。Establishedの診断には自律神経不全の存在が必須であり、小脳性運動失調が主体の群はMSA-C、パーキンソニズムが主体の群はMSA-Pと分類される<sup>1)</sup>。平均発症年齢は55～60歳である。日本人230例の検討では、発症から自律神経不全と小脳性運動失調もしくはパーキンソニズムが合併する時期の中央値は2年、平均予後は9年であった<sup>2)</sup>。MSAは、声帯の開大障害やジストニアなどに関連することがあり<sup>3)</sup>、突然死につながる症例も多いため、早期診断方法の開発と病態抑止治療の開発は世界の望みである。ここでは、私達の取り組んできたMSAの診断ピットフォールとなる臨床的特徴、MRI所見の特徴、治療法の開発と成功に必須となるバイオマーカー開発について紹介する。

## I. MSAの診断ピットフォールとなる臨床的特徴

MSAの早期診断の実現には、「MSAの可能性に気づく」ことが第一歩となる。また、「MSAの臨床像の多様性」も知る必要がある。ここでは、多系統萎縮症の初期には「単」系統の異常を呈する場合が少なくないこと、高齢発症もありうることを中心にMSAの診断におけるピットフォールとなる点を整理したい。

## 1. Mono-system phase MSA

MSAでは、自律神経不全、小脳性運動失調、パーキンソニズムのいずれか単系統のみの異常で発

— Key words —  
多系統萎縮症、バイオマーカー、超早期診断、セロトニン

<sup>\*1</sup> Hirohisa Watanabe: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 教授

<sup>\*2</sup> Kazuya Kawabata: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 講師

<sup>\*3</sup> Mizuki Ito: 藤田医科大学ばんだね病院 脳神経内科 教授

<sup>\*4</sup> Yasuaki Mizutani: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 准教授

<sup>\*5</sup> Sayuri Shima: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 講師

<sup>\*6</sup> Akihiro Ueda: 藤田医科大学岡崎医療センター 脳神経内科 准教授

症する症例を多く認め、また比較的長期間に渡って単系統のみの異常を呈する場合がある<sup>2)</sup>。我々は、この病型を mono-system phase MSA もしくは mono system atrophy と呼び、その存在を認識する重要性を指摘してきた<sup>4)</sup>。

具体的には、

- 1) 自律神経不全のみを呈する症例においては、純粹自律神経不全(pure autonomic failure)と、高度な自律神経障害を伴う進行期パーキンソン病との鑑別が重要となる。
- 2) 小脳性運動失調のみを呈する症例においては、家族性脊髄小脳変性症(hereditary spinocerebellar ataxia)や皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy)との鑑別が求められる。
- 3) パーキンソニズムのみを呈する症例においては、パーキンソン病(Parkinson's disease)や進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)などとの鑑別が不可欠である。

自律神経不全のみを呈する症例では、その段階で突然死を起こすこともある<sup>6)</sup>。小脳性運動失調のみを呈する症例では、他の脊髄小脳変性症に比して予後は不良で、パーキンソニズムのみを呈する症例では、パーキンソン病に比してL-Dパの効果不良であり過度の頸部前屈や腰曲がりなども目立つため管理方針が大きく異なるため注意が必要である<sup>7)</sup>。更に、分子標的治療の開発成功には mono-system phase の段階で診断することが重要である<sup>8)</sup>。

## 2. 高齢発症 MSA

従来の MSA の診断基準では、75 歳以降の発症は診断を支持しない特徴に分類されていた<sup>9)</sup>。しかし、日本と韓国の共同研究において、病理学的に確定された MSA 165 例中 10 例(6.1%)は 75 歳以降(75.0 歳~80.8 歳)に発症していた。高齢発症例では 8 割がパーキンソニズム優位であり、予後も不良であった<sup>10)</sup>。2022 年の MSA 診断基準では、発症年齢の記載は削除されている<sup>11)</sup>。高齢者で、パーキンソニズムを呈し、進行の早い症例では MSA も鑑別診断として挙げる必要がある。

## 3. 認知機能低下を呈する MSA

発症から 3 年以内に DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V)に基づく基準を満たす認知症を呈する症例は除外基準とされている。しかし、臨床家が、標準化された神経心理学的検査を用いて評価すると、MSA-P では、視空間・構成機能、語流暢機能、遂行機能、MSA-C では視空間・構成機能が健常者に比して有意に低下し、MSA-P では、その機能低下が、小脳性運動失調やパーキンソニズムの重症度とは独立して前頭前野の血流低下と関係していることを我々は指摘した<sup>12)</sup>。

全般的認知機能低下(ACE-R: ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION で 88 点以下)を伴う MSA の検討では大脳萎縮は示さず、拡散テンソル画像において、左前帯状回の白質線維の障害を認め、ACE-R の下位項目では記憶、語流暢性、言語と有意な相関を示した<sup>13)</sup>。安静時機能的 MRI を用いた検討では、小脳の中でも認知機能に関わるとされる第 VI 虫部小葉および第一脚(crus I)と内側前頭前野/前帯状回ならびに扁桃体/海馬傍回との機能的結合低下が全般的認知機能低下と相関することを見出した<sup>14)</sup>。

これらの結果は、小脳や白質などの変性が高次脳機能低下にかかわる、いわゆる皮質下性認知症を MSA は呈しうることを支持する。

## II. MRI を用いた MSA の画像診断

MSA の診断基準において“established”のカテゴリーを満たすには、1)被殻、橋、中小脳脚、小脳(MSA-C では小脳は除く)のいずれかの萎縮、2)鉄感度の高いシーケンスを用いた被殻低信号、3) hot cross bun sign、4) 被殻もしくは中小脳脚(MSA-C では中小脳脚は除く)の拡散能上昇のいずれかが必要となる。

読影に際し、被殻では T2 強調画像で高信号の原因となるグリオーシスと同低信号となるフェリチンの沈着が共存するため、時に信号異常が相殺される可能性があること<sup>15)</sup>、加齢に伴って類似した信号変化を生じうること<sup>16)</sup>に留意する。Hot cross bun sign に類似した所見は、自己免疫

性疾患、血管炎、遺伝子疾患、他の神経変性疾患、感染症、脳梗塞、傍腫瘍性症候群などでも出現しうるため、臨床経過、神経所見、MRI 随伴異常所見を含めて総合的に判断する<sup>17)</sup>。

拡散能の上昇は、形態的な異常所見が出現する前から認めうることを我々も報告してきたが<sup>18, 19)</sup>、読影法や拡散レベル上昇の判断に関する標準化も行われていない。この点は、1H-MR spectroscopy (MRS)でも同様で<sup>20)</sup>、日常診療機器を用いた評価方法の確立が重要となる<sup>21)</sup>。

肉眼的な萎縮の評価は、定量性を欠き、特に軽微な萎縮の判断は容易ではない。3D T1 強調画像を用いることで、定量的に測定可能であるが、個別評価は困難であった。また、頭蓋の大きさ、性差、年齢などの個人差の影響を取り除くには、膨大な健常者データが必要であった。そこで我々は、岩手医科大学の山下との共同研究で、年齢、性別、頭蓋内容積などの影響を多変量回帰モデルで調整したうえで、各被験者の各ボクセル値を正規化し、健常者データから推定した回帰係数 $\beta$ を $1\sim 8\text{mm}^3$ のボクセルに適用し、個々の被検者における予測ボクセル値と実測値の差をZスコアとして算出し、全脳および関心領域毎のZスコアマップを算出する手法 Individual voxel-based morphometry adjusting covariates (iVAC)の有用性をMSAとパーキンソン病において検証した<sup>22)</sup>。iVACは、MSA-PとPDの鑑別では感度95.0%、特異度96.2%で、T2強調画像の信号変化所見と比較して感度を25%向上した。iVACは、Innsbruck医科大学の画像データを用いてもMSAとPDのみならず、MSAとPSPの鑑別にも有用であり<sup>23)</sup>、現在、日本における多施設共同研究で、機種の違いや磁場強度の違いの影響を含めた検証作業を展開している。

### Ⅲ. バイオマーカー開発を目指して

#### 1. 嚥下に着目した臨床バイオマーカー開発

MSAの臨床的な進行指標としては、統一MSA重症度評価尺度(UMSARS: Unified Multiple System Atrophy Rating Scale)が幅広く用いられているが、UMSARSは、評価項目が多岐に渡り、

評価に時間も要するため、簡便な指標開発が必要である。嚥下障害は、MSAにおいて早期から出現し、進行性に増悪することから、その評価は進行のバイオマーカーになると期待される。長尾らは、Dysphagia Severity Scale (DSS)の有用性とUMSARSとの相関を検討した<sup>24)</sup>。DSSは、1999年に才藤により提唱された、摂食嚥下障害を1~7点の7段階で評価する順序尺度指標で、臨床的に誤嚥のある場合は1から4の4段階、誤嚥のない場合は5から7の3段階に分類される。日本で幅広く用いられ、嚥下造影や嚥下内視鏡が行えない施設でも判定可能である。MSAにおいて、DSSはUMSARSと高い負の相関を示し、経時的に有意に低下したことから、臨床研究における進行評価に資する可能性がある。

#### 2. セロトニン神経系に着目したバイオマーカー開発

これまで、我々は病初期に突然死したMSAの剖検例を検討し、延髄セロトニン神経細胞の脱落が突然死と関連していることを見出した<sup>6)</sup>。また、セロトニンの代謝産物である5-HIAA (5-ハイドロキシインドール酢酸)がMSAの髄液で高度に低下し、その低下の程度は自律神経機能障害、体軸症状、嚥下をはじめとした各種臨床指標と相関を認めることを明らかにした<sup>25)</sup>。しかし、髄液5-HIAAの評価は侵襲的な検査であり、経時的に評価することは難しい。

この課題克服のため、我々は<sup>123</sup>I-FP-CITに注目してきた。<sup>123</sup>I-FP-CITは、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)でも使用可能で、線条体のドパミントランスポーターを可視化し、パーキンソン病やその他のパーキンソン症候群の診断に用いられている。<sup>123</sup>I-FP-CITは、ドパミンのみならずセロトニントランスポーターにも親和性を有する。我々は、様々な撮像上の最適化を行うとともに、画像の分解能を高めることで、SPECTによるセロトニントランスポーターの定量的解析手法を確立した<sup>26)</sup>。MSAにおける画像的・病理学的特徴も明らかにし、現在、論文を投稿中である。

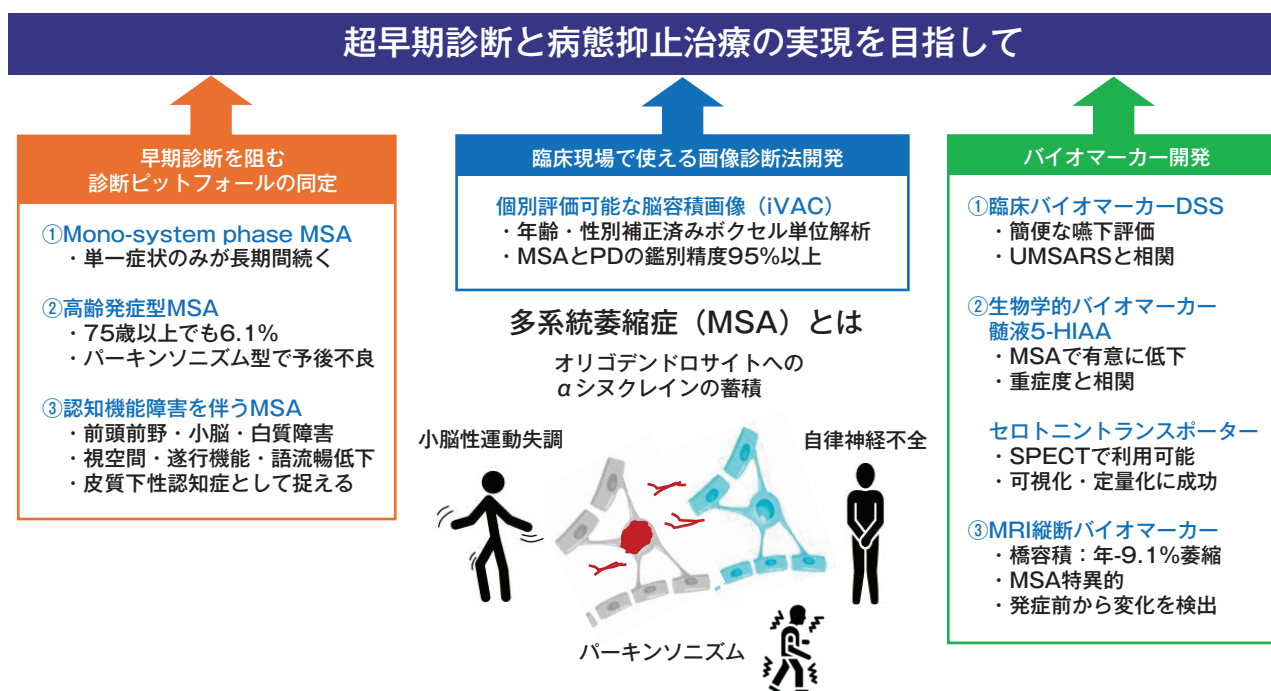


図1 超早期診断と病態抑止治療の実現を目指して

多系統萎縮症の病態抑止療法開発には、早期診断が重要である。多系統萎縮症は、早期には単系統に異常のみを呈する例が多く、高齢発症や認知機能低下例も少なくないため、早期診断を阻む、これら診断ピットフォールを理解することが大切である。一方、多系統萎縮症は決して頻度の低い疾患ではないため、臨床現場において、"多系統萎縮症に気づく"ことが出来るツールの開発が重要である。さらに、早期診断に資するバイオマーカー、セロトニンや嚥下など重症度や突然死にも関与する病態バイオマーカー開発が重要である。これらが統合することで、病態抑止治療の開発が加速すると期待される。

### 3. MSA-C における橋萎縮の縦断変化に着目したバイオマーカー開発

我々は、日本、フランス、オーストリアの国際コホートの縦断的3D-T1 MRI(計7回まで)データを用い、FreeSurfer の長期追跡パイプライン、線形および非線形モデルを適用することで、MSA における橋、脳幹、小脳皮質/白質、被殻などの経時的变化を検討した。結果として、橋の容積は他の小脳領域・被殻などに比べて同一被験者内での変動が最小、すなわち測定再現性が高いことが判明した。また、MSA-C 患者全例で年間平均 - 9.1%の橋容積減少を示し、健常者の平均 - 2SD 閾値(- 25%/年)を全例で下回った。橋容積の減少は発症前から緩やかに生じ、発症後早期には急速に、そして晩期には鈍化する非線形軌跡を描くことが判明した。橋容積は

MSA-C の進行を評価する良好なバイオマーカーになりうるとともに、超早期診断につながると期待される。

### おわりに

私達の取り組んできた1) MSA における診断のピットフォール：mono-system phase MSA, 高齢発症 MSA, 認知機能低下を示す MSA, 2) MRI 読影上の留意点と iVAC の有用性, 3) セロトニン神経系の異常や橋の脳容積変化に着目した早期診断法開発の取り組みについて概説をした(図1)。

### 利益相反

筆者らは本論文について、開示すべき利益相反はない。

## 謝 辞

セロトニン受容体可視化手法において、指導をいただいている藤田医科大学放射線科、外山宏先生、乾好貴先生、市原隆先生、尚聡先生、石黒雅伸先生に感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Watanabe H, et al : Multiple system atrophy : advances in diagnosis and therapy. *J Mov Disord.* 2023 ; 16 : 13-21.
- 2) Watanabe H, et al : Progression and prognosis in multiple system atrophy : an analysis of 230 Japanese patients. *Brain.* 2002 ; 125 : 1070-83.
- 3) Hirayama M, 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 : 642-5.
- 4) Watanabe H, et al : Clinical and imaging features of multiple system atrophy : challenges for an early and clinically definitive diagnosis. *J Mov Disord.* 2018 ; 11 : 107-120.
- 5) Mabuchi N, et al : Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF) : comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 ; 76 : 947-52.
- 6) Riku Y, et al : Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death : pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol.* 2017 ; 264 : 2249-2257.
- 7) Watanabe H, et al : The possibility of rehabilitation treatment for dropped head syndrome associated with neurodegenerative diseases. *Jpn J Rehabil Mwd* 2025 ; 62 : 257-265.
- 8) 渡辺宏久, 他 : 多系統萎縮症治療開発 update. *神経治療* 2022 ; 39 : 460-463.
- 9) Gilman S, et al : Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008 ; 71 : 670-6.
- 10) Lee YH, et al : Later-onset multiple system atrophy : a multicenter asian study. *Mov Disord.* 2020 ; 35 : 1692-1693.
- 11) Wenning GK, et al : The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2022 ; 37 : 1131-1148.
- 12) Kawai Y, et al : Cognitive impairments in multiple system atrophy : MSA-C vs MSA-P. *Neurology.* 2008 ; 70 : 1390-6.
- 13) Hara K, et al : Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol.* 2018 ; 265 : 2079-2087.
- 14) Kawabata K, et al : Alterations in cognition-related cerebello-cerebral networks in multiple system atrophy. *Cerebellum.* 2019 ; 18 : 770-780.
- 15) Watanabe H, et al : Field strengths and sequences influence putaminal MRI findings in multiple system atrophy. *Neurology.* 2004 ; 62 : 671.
- 16) Watanabe H, et al : Putaminal magnetic resonance imaging features at various magnetic field strengths in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2010 ; 25 : 1916-23.
- 17) Prasad S, Rossi M. The Hot Cross Bun Sign : A Journey Across Etiologies. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9:1018-1020.
- 18) Ito M, et al : Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2008 ; 271 : 40-6.
- 19) Ito M, 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.
- 20) Watanabe H, et al : Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy : NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 ; 75 : 103-9.
- 21) 伊藤瑞規, 他 : 日常診療機器を用いた Parkinson 病関連疾患の診断と病態解明. *神経治療* 2022 ; 39 : 608-611.
- 22) Ebina J, et al : Individual voxel-based morphometry adjusting covariates in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 ; 90 : 114-119.
- 23) Kawabata K, et al : A blinded evaluation of brain morphometry for differential diagnosis of atypical parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2024 ; 11 : 381-390.
- 24) Nagao R, et al : Correlations between dysphagia severity scale scores and clinical indices in individuals with multiple system atrophy. *Mov Disord Clin Pract.* 2025. doi : 10.1002/mdc3.70055.
- 25) Nagao R, et al : Correlations between serotonin impairments and clinical indices in multiple system atrophy. *Eur J Neurol.* 2024 ; 31 : e16158.
- 26) Takahashi K, et al : Use of the specific binding ratio distribution to characterise multiple system atrophy in advanced iodine-123-labelled N-(3-fluoropropyl)-2  $\beta$  -carbomethoxy-3  $\beta$  -(4-iodophenyl) nortropane serotonin transporter imaging. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2025 ; 13 : 33-41.
- 27) Kawabata K, et al : Trajectories of pontine volume in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2025 ; doi : 10.1002/mds.30182.