

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461313

研究課題名(和文)多系統萎縮症の進展様式の解明

研究課題名(英文)To elucidate the pattern of progression in multiple system atrophy

研究代表者

伊藤 瑞規 (Ito, Mizuki)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50437042

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症患者(MSA)は健常群と比較しAddenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)が有意に低下しているにも関わらず、脳の萎縮部位は小脳主体であり、大脳皮質は保たれていた。しかしながら、MSA群の中でもACE-R低下群では、健常群やACE-R正常群と比較し、tract-based spatial statisticsで検討すると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白質の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。

研究成果の概要(英文)：Although the patients with multiple system atrophy (MSA) had decreased scores of Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R), MRI showed atrophy of the cerebellum, not the cerebral cortex. By contrast, the MSA patients with low scores of ACE-R showed broad anatomical impairments of neural circuits in the frontal lobe, especially the superior longitudinal fasciculus, in the analysis using the tract-based spatial statistics technique, compared with those with normal scores of ACE-R and normal controls.

Together, MSA showed the anatomical atrophy of white matter earlier than that of the cerebral cortex. These results suggested a decline of cognitive function in MSA might be associated with these anatomical damages of neural circuits.

研究分野：神経内科学

キーワード：多系統萎縮症(MSA) VBM TBSS 安静時機能MRI バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (MSA) は、主に 50~60 歳代の働き盛りの年代に好発する神経難病であり、日本全国に約 7000 人前後の患者が存在すると推計されている。病状の進行に伴い、小脳失調、パーキンソニズムによる歩行障害、排尿障害などの自律神経障害が出現するために、ADL の低下をきたし、肺炎などの感染症を合併し死にいたる。発症後の平均余命は約 9 年とされており、各種神経変性疾患の病態解明が精力的に行われている現在においても、その病因は不明であり、根本的な治療法も存在せず、対症療法に頼らざるを得ない状況である。

臨床的診断基準では、臨床症状として自律神経障害を必須とし、小脳失調、もしくはパーキンソニズムのどちらかを認めることを必要としている。しかしながら、病初期にはこれらの症状は単独で存在することが多いために、本症の診断基準を満たすには、発症後 2 年以上を要する症例が多く、病初期に MSA と診断することは困難であることを我々は報告している。また、小脳失調、パーキンソニズム、自律神経障害などの症状は様々な程度で重複するため、臨床経過が個々の患者ごとに異なると考えられるほど非常に多様である。このため、本疾患においてどのように脳内で病変が進展しているかを理解することは、このような臨床的多様性を理解するうえで極めて重要な知見を与えるものと考えられる。

しかしながら、MSA は希少疾患であるために病初期の病理解剖例は少なく、アルツハイマー病やパーキンソン病のような病期における脳内病変の進展を病理学的に証明することは極めて困難であると考えられる。

そこで我々は頭部 MRI を用いて MSA の脳内病変の進展様式を解明することを立案することとした。

2. 研究の目的

一般的な頭部 MRI は、MSA 診療において重要な役割を担っており、橋・小脳の萎縮や Hot cross bun (HCB) sign、Dorsolateral putaminal hyperintensity (DPH) sign などは、本症の診断指標として広く用いられている。しかし、これらの変化は形態学的な変化であるため、評価者の主観によるところが大きく、客観性、定量性を欠き、病期の進行を正確に判断することはできない。

しかしながら、新しい頭部 MRI の指標である Mean diffusivity (MD)、fractional anisotropy (FA)、voxel-based morphometry (VBM) などを用いることにより、MSA による脳実質の変性所見を、直接かつ客観的に証明することができる可能性がある。我々はこれまで MSA において橋、小脳、線条体、錐体路などで、これらの指標が異常を示すことを報告している。たとえば、MD を用いて半年ごとに頭部 MRI を撮影し正常コントロールと比較

すると、本症の病変の首座の一つと考えられる小脳および橋において変性を認めているが、継時的に見るとこれらの部位よりも前頭葉を中心とした変性が大きく広がっていることを示してきた。

そこで、新しい頭部 MRI の指標である MD や FA、VBM に加え、tract-based spatial statistics (TBSS)、安静時脳機能 MRI と神経学的所見や認知機能検査などの臨床症状を併せて取得することにより、MSA における脳内病変の進展様式を明らかにすることを計画した。

これらの詳細で客観的な MSA 脳内病変の進展様式に関する知見は、新薬開発・治験の立案や効果の評価に資することができると思われる。

3. 研究の方法

名古屋大学医学部附属病院神経内科に通院している、Gilmann の診断基準で probable 以上であり、頭部 MRI の撮影が可能である MSA 患者 27 名を対象とした。

神経学的診察臨床評価項目として神経学的診察所見 (小脳失調、パーキンソニズム、自律神経障害、錐体路徴候の有無など)、臨床評価スケールとして Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)、Frontal assessment Battery (FAB)、Mini Mental State Examination (MMSE)、Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) などを使用した。

MRI 評価には、3.0T MR 装置を用い、最適化された条件で頭部 MRI を撮像した。得られた MR 情報から、MD、FA、VBM、安静時機能 MRI を取得した。得られた FA のデータをもとに、TBSS 画像を解析した。

正常コントロールとして、年齢、性別をマッチさせ、明らかな神経学的異常所見を認めず、MMSE および ACE-R が正常であった 27 名についても、同様の頭部 MRI データを取得した。

得られたデータに各種統計解析を行い、脳内病変の進展様式を明らかにし、また、臨床指標と相関のある変性部位を特定した。

4. 研究成果

MSA 群は ACE-R 低下の有無により、2 群に分類することができた。MSA の ACE-R 正常群は 14 名と 51.9% を占めた。この群の ACE-R スコアは 93.6 ± 2.6 であり、同時に取得した MMSE も 28.8 ± 0.8 と正常であった。ACE-R 低下群は 13 名と 48.1% を占めた。この群の ACE-R スコアは 76.2 ± 9.1 であり、同時に取得した MMSE は 24.4 ± 3.9 と正常下限であったが、ACE-R 正常群よりは有意に低かった。これらの結果から MSA における認知機能の低下は、認知機能検査として広く用いられている MMSE では評価が難しい可能性が示唆された。

上記のように ACE-R により MSA を 2 群に分

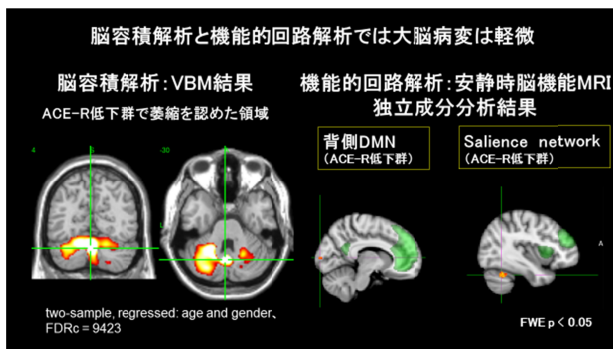
けることができ、この2群の比較により、MSAの脳内病変の進展様式が解明できると考えられたため、MRIの解析をACE-R低下群、ACE-R正常群、コントロール群で比較することとした。

VBMにおいて、ACE-R正常群、ACE-R低下群ともにコントロール群と比較して、小脳の萎縮を認めたが、大脳萎縮は認めなかった。

つまり、ACE-R低下群では認知機能低下を来しているが、解剖学的な大脳萎縮は認めなかった。

一方で、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。

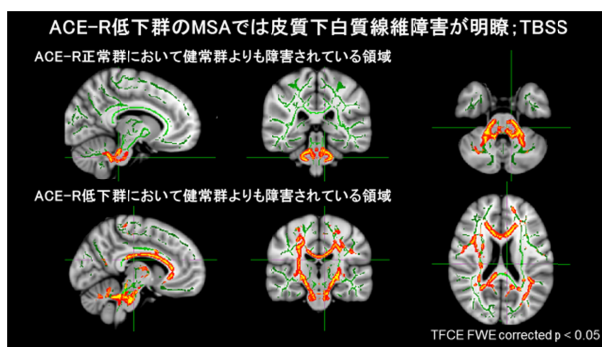
<脳容積解析と機能的回路解析>



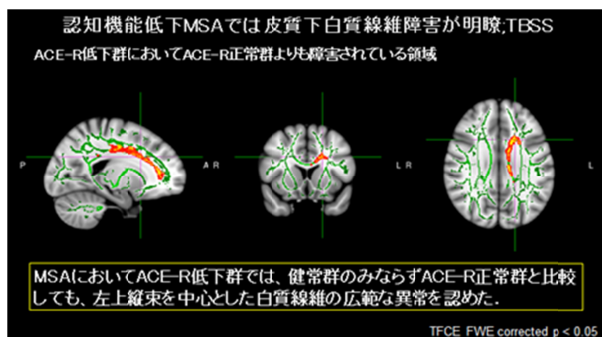
TBSSでは、ACE-R正常群とコントロール群を比較したところ、小脳脚や橋横線維の異常は認めるものの大脳の異常なかった。

しかしながら、ACE-R低下群では、コントロール群と比較し小脳脚や橋横線維に加えて、前頭葉を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。



<ACE-R低下群と健常群のTBSSの比較>

<ACE-R正常群と低下群のTBSSの比較>

以上からMSAでは、大脳皮質より早期に白質の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。

本研究では、MSAにおいて機能的神経回路よりも、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た。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

1. 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 Dec;122(12):1663-72. doi: 10.1007/s00702-015-1436-y. Epub 2015 Aug 9. 査読有
2. Suzuki J, Nakamura T, Hirayama M, Mizutani Y, Okada A, Ito M, Watanabe H, Sobue G. Impaired peripheral vasoconstrictor response to orthostatic stress in patients with multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Aug;21(8):917-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.023. 査読有
3. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015

- Apr;2(4):417-26. doi:
10.1002/acn3.185. Epub 2015 Feb 28.
査読有
4. Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 118. doi: 10.1186/s13023-014-0118-4 査読有
 5. Hara K, Watanabe H, Ito M, Tsuboi T, Watanabe H, Nakamura R, Senda J, Atsuta N, Adachi H, Aiba I, Naganawa S, Sobue G. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20: 157-61. doi: 10.1016/j.parkreldis 査読有
 6. Watanabe H, Senda J, Kato S, Ito M, Atsuta N, Hara K, Tsuboi T, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, Adachi H, Naganawa S, Sobue G. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. *Mov Disord*. 2013; 28: 1732-6. doi: 10.1002/mds.25641 査読有
 7. Ishihara T, Ito M, Niimi Y, Tsujimoto M, Senda J, Kawai Y, Watanabe H, Ishigami M, Ito T, Kamei H, Onishi Y, Nakamura T, Goto H, Naganawa S, Kiuchi T, Sobue G. Clinical and radiological impact of liver transplantation for brain in cirrhosis patients without hepatic encephalopathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Nov;115(11):2341-7. Doi: 10.1016/j.clineuro.2013.08.015 査読有
 8. Foerster BR, Dwamena BA, Petrou M, Carlos RC, Callaghan BC, Churchill CL, Mohamed MA, Bartels C, Benatar M, Bonzano L, Ciccarelli O, Cosottini M, Ellis CM, Ehrenreich H, Filippini N, Ito M, Kalra S, Melhem ER, Pyra T, Roccatagliata L, Senda J, Sobue G, Turner MR, Feldman EL, Pomper MG. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Acad Radiol*. 2013; 20: 1099-106. doi: 10.1016/j.acra.2013.03.017
- [学会発表](計9件)
1. 原一洋、渡辺宏久、今井和憲、川畑和也、榎田道人、大嶽れい子、伊藤瑞規、バガ
- リナオ・エピファニオチラ、勝野雅央、祖父江元 多系統萎縮症の脳内神経回路解析 第33回日本神経治療学会総会 2015年11月26日~11月28日 名古屋国際会議場(名古屋市)
2. 榎田道人、今井和憲、大嶽れい子、田中康博、伊藤瑞規、熱田直樹、渡辺宏久、勝野雅央、祖父江元 脳容積・拡散テンソル画像を用いた前頭側頭型認知症とアルツハイマー型認知症における大脳病変の検討 第33回日本神経治療学会総会 2015年11月26日~11月28日 名古屋国際会議場(名古屋市)
 3. 原一洋、渡辺宏久、今井和憲、川畑和也、米山典孝、榎田道人、坪井崇、渡邊はづき、中村亮一、伊藤瑞規、熱田直樹、バガリナオエピファニオジュニア、辻河高陽、加藤重典、安井敬三、長谷川康博、祖父江元 tract-based special statisticsを用いた多系統萎縮症の画像解析 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20日~5月23日 朱鷺メッセ(新潟市)
 4. 川畑和也、渡辺宏久、米山典孝、原一洋、大嶽れい子、田中康博、坪井崇、渡邊はづき、中村亮一、伊藤瑞規、熱田直樹、祖父江元 MMSEが正常のパーキンソン病に対するACE-Rを用いた高次機能の検討 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20日~5月23日 朱鷺メッセ(新潟市)
 5. 米山典孝、渡辺宏久、原一洋、川畑和也、平山正昭、今井和憲、坪井崇、榎田道人、横井大知、渡邊はづき、熱田直樹、伊藤瑞規、田中康博、大嶽れい子、祖父江元 パーキンソン病における重度嗅覚低下と安静時脳機能MRIの検討 第56回日本神経学会学術大会 2015年5月20日~5月23日 朱鷺メッセ(新潟市)
 6. 千田譲、榎田道人、陸雄一、今井和憲、川畑和也、伊藤瑞規、熱田直樹、渡辺宏久、祖父江元 脳容積・拡散テンソル解析での筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症の共通性障害 第33回日本認知症学会学術大会 2014年11月29日~12月1日 パシフィコ横浜(横浜市)
 7. 榎田道人、今井和憲、陸雄一、千田譲、伊藤瑞規、熱田直樹、渡辺宏久、祖父江元 MRI大脳容積画像を用いた前頭側頭型認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別 第33回日本認知症学会学術大会 2014年11月29日~12月1日 パシフィコ横浜(横浜市)
 8. 榎田道人、今井和憲、陸雄一、千田譲、伊藤瑞規、熱田直樹、渡辺宏久、祖父江元 MRI脳容積・拡散テンソル画像を用いた前頭側頭型認知症における大脳病変の解析 第55回日本神経学会学術大会 2014年5月21日~5月24日 福岡国際会議場(福岡市)

9. 原一洋、伊藤瑞規、坪井崇、渡辺はづき、
中村亮一、千田譲、熱田直樹、渡辺宏久、
饗場郁子、長縄慎二、祖父江元 RESOLVE
を用いた進行性核上性麻痺における上
小脳脚病変の検討 第 54 回日本神経学
会学術大会 2013 年 5 月 29 日～6 月 1
日 東京国際フォーラム(東京都千代田
区)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 瑞規 (ITO, Mizuki)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50437042

(2) 研究分担者

渡辺 宏久 (WATANABE, Hirohisa)

名古屋大学・脳とこころの研究センター・

特任教授

研究者番号：10378177

祖父江 元 (SOBUE, Gen)

名古屋大学・医学系研究科・特任教授

研究者番号：20148315

千田 譲 (SENDA, Joe)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80569781

(平成 26 年 9 月まで分担)

熱田 直樹 (ATSUTA, Naoki)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：90547457