

# 地域医療から神経難病の解決を目指す：多系統萎縮症の病態検索における地域ベース研究の重要性について

小澤 鉄太郎

新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター神経内科

## Approach to Understanding the Pathogenesis of Multiple System Atrophy: the Significance of Community Medicine Practice

Tetsutaro OZAWA

Department of Neurology, Uonuma Institute of Community Medicine,  
Niigata University Medical and Dental Hospital

### 要 旨

近年、遺伝性の神経難病については原因遺伝子の発見が相次ぎ、病態に即した治療法の開発が始まっている。しかし、非遺伝性の神経難病については、病態に関与する多因子を解明する必要がある。最近、著者らによる国際共同研究により、代表的な孤発性脊髄小脳変性症である多系統萎縮症の臨床病理学的表現型が、地域・人種間で異なっていることが明らかとなり、遺伝学的背景と環境因子の組み合わせにより、同一疾患の表現型が異なる可能性が提起されている。多系統萎縮症をはじめとする神経難病の発症に関与する多因子を解明するためには、定住者によって構成された地域の神経内科診療とコホート研究が不可欠と考える。

キーワード：脊髄小脳変性症，オリブ橋小脳萎縮症，線条体黒質変性症，多系統萎縮症，臨床病理学的相関，疾患感受性因子

### はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) は臨床的に、小脳性運動失調，パーキンソン症状，錐体路徴候，自律神経症状などを呈する孤発症例が主体の神経変性疾患である。MSAの国際診断基準では、臨床的に小脳性運動失調の強いタイプをMSA-C、パーキンソン症状の強いタイプをMSA-Pと称している<sup>1)</sup>。病理学的には、リン酸化

アルファシヌクレイン免疫染色に陽性を示すオリゴデンドログリア細胞質封入体<sup>2)</sup>が中枢神経系の広範囲に出現し、この所見が病理診断におけるhallmarkとされている。MSAでは、小脳性運動失調に関与するオリブ橋小脳病変と、パーキンソン症状に関与する線条体黒質病変の両方が全ての症例で見られる<sup>3)</sup>。終末病理組織像において、オリブ橋小脳病変が相対的に強い症例はオリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy:

Reprint requests to: Tetsutaro OZAWA  
Department of Neurology, Uonuma Institute of  
Community Medicine, Niigata University Medical  
and Dental Hospital,  
4132 Urasa, Minami Uonuma City,  
Niigata 949 - 7302, Japan.

別刷請求先：〒949-7302 新潟県南魚沼市浦佐 4132  
新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター  
神経内科 小澤 鉄太郎

OPCA), 一方で, 線条体黒質病変が相対的に強い症例は線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration: SND) と称される. MSA の患者集団においては, 臨床的に MSA-C と診断される症例と, 臨床的に MSA-P と診断される症例が混在し<sup>4)</sup>, また, MSA 剖検例のシリーズにおいても, OPCA に近い症例と SND に近い症例が混在している<sup>3)5)</sup>. そのため, MSA の疾患感受性因子を検索する上で, 「MSA 患者コホートにおける臨床病理学的サブグループの相対的頻度は, 地域や人種の違いによって異なるか?」との問題が提起されている.

この問題を解決するためのアプローチとして, 各国・各地域でのコホート研究を推進し, MSA-C と MSA-P の相対的頻度を明らかにする, あるいは, 各国・各地域の主要な研究機関に連続して蓄積された MSA の剖検例を統一されたプロトコールにて再検討し, OPCA に近い症例と

SND に近い症例の相対的頻度を明らかにする, などが想定される.

近年, 著者らによる新潟大学脳研究所と英国 UCL Institute of Neurology との共同研究によって, MSA 患者コホートにおける臨床病理学的サブグループの比較検討がなれた<sup>6)</sup>. 本稿では, その研究結果を提示しながら, 世界各地域から報告された MSA の疫学調査の結果をまとめ, アジア諸国と欧米での MSA 臨床病理学的サブグループの相対的頻度の違いとその背景について考察したい. さらに, MSA の病態検索における地域ベース研究の重要性について述べたい.

### 日本と英国での MSA 表現型の比較

英国の UCL Institute of Neurology (<http://www.ucl.ac.uk/ion>) は, 関連する臨床研究施設と

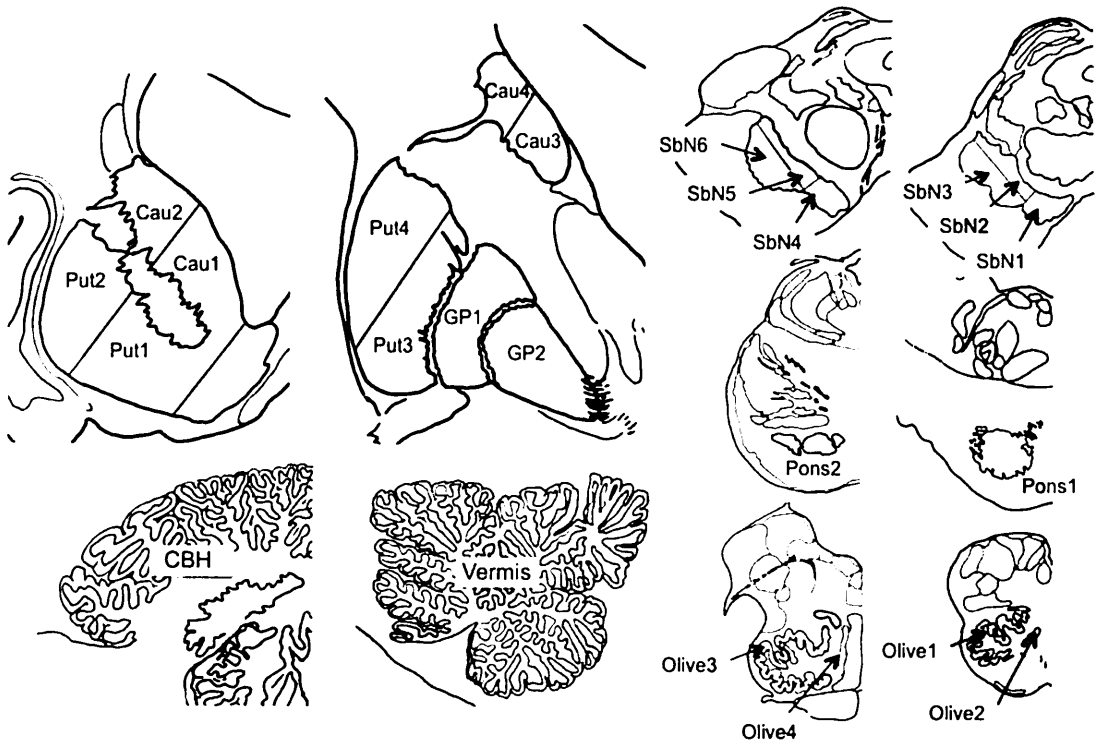


図1 新潟大学脳研究所と英国 UCL Institute of Neurology との共同研究による, MSA 表現型の比較研究において, 半定量的病理検索を行った中枢神経領域. Put = 被殻, Cau = 尾状核, Gp = 淡蒼球, SbN = 黒質, Cbh = 小脳半球.

表1 世界の各地域におけるMSA-PとMSA-Cの相対的頻度に関する報告のまとめ

Author	Population or regional study group	Total number of cases	MSA-P (%)	MSA-C (%)	Reference
Wenning, et al.	United Kingdom	100	82	18	7
Kollensperger et al.	European MSA Study Group	437	68	32	8
Testa et al.	Italy	59	58	42	9
Chrysostome et al.	France	50	70	30	10
Benrud-Larson et al.	United States	99	63	26	11
May et al.	North American MSA Study Group	67	60	13	12
Wenning et al.	European MSA Study Group (a prospective study)	141	62	38	18
Gatto et al.	Pan-American Consortium of MSA (Argentina, Chile, Mexico, Peru and the United States)	Caucasian: 107 Non-Caucasian: 52	Caucasian: 79 Non-Caucasian: 48	Caucasian: 21 Non-Caucasian: 52	13
Watanabe et al.	Japan	230	33	67	4
Yabe et al.	Japan	142	16	84	14
Seo et al.	South Korea	100	27	73	15
Cao et al.	China	234	43	57	16

して National Hospital for Neurology and Neurosurgery, さらに関連する病理学研究施設として Queen Square Brain Bank を有しており、欧州のMSAの研究において中心的な役割を担っている。最近、著者らによって、英国UCL Institute of Neurologyと新潟大学脳研究所との間で、MSAの臨床病理学的サブグループに関する比較研究が実施された<sup>6)</sup>。その成果を以下に紹介する。

この研究は、日本人と英国人のMSA患者コホートにおける、臨床病理学的サブグループの相対的頻度は異なるかを明らかにする目的で行われた。研究対象は、英国Queen Square Brain Bankで管理された連続100例の英国人MSA症例(すべて白人)の剖検標本と、新潟大学脳研究所で管理された連続50例の日本人MSA症例の剖検標本である。これら2つのグループ間で、男女比、発症年齢ならびに罹病期間に差はなかった。方法は、半定量的病理検索の手法を用いて、MSAの主要な病変部位である、下オリブ核、橋核、小脳半球および虫部、黒質、被殻、尾状核、淡蒼球における、一定レベルの切片(図1)に見られる神経

細胞脱落を、slight(1+)、moderate(2+)、severe(3+)に評価した。さらに、そのスコアをもとにオリブ橋小脳および線条体黒質領域の病変の強さをGrade1~Grade3に分類した。これらのデータを基に、各症例をOPCA型とSND型に分類し、その相対的頻度を日本と英国のコホートで比較した。その結果、日本と英国のMSAでは病変分布の特徴においていくつかの相違点が見いだされた。各領域における神経細胞脱落のスコアの平均値をグラフで示すと、大脳基底核は英国人MSAで高く、オリブ橋小脳領域は日本人MSAで高い傾向が見られ、統計学的には、尾状核、被殻、淡蒼球の一部は英国人MSAで有意に高く、橋は日本人MSAで有意に高い結果を示した(分散分析とBonferroniの多重比較)(図2)。さらにMSA表現型の内訳は、上記の神経細胞脱落の結果を反映しており、OPCA型の相対的頻度が日本人MSAで明らかに高い結果となった(図3)。これら我々の国際共同研究の成果は、MSAの病変分布の特徴における、地域あるいは人種間の差違を指摘した最初の報告となっている。

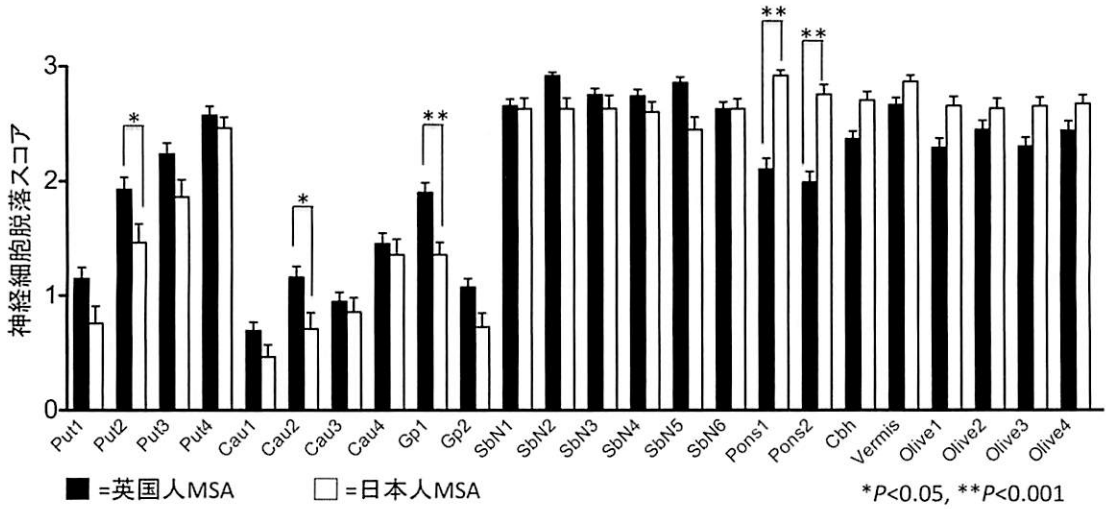


図2 英国人 MSA (n = 100) と日本人 MSA (n = 50) における、各病変部位の神経細胞脱落スコアの比較。大脳基底核領域の病変は英国人 MSA で明らかに強く、橋の病変は日本人 MSA で明らかに強い。Put = 被殻, Cau = 尾状核, Gp = 淡蒼球, SbN = 黒質, Cbh = 小脳半球。各病変部位に付けられた数字は細分された領域を示すが、それらの対応は図1を参照。

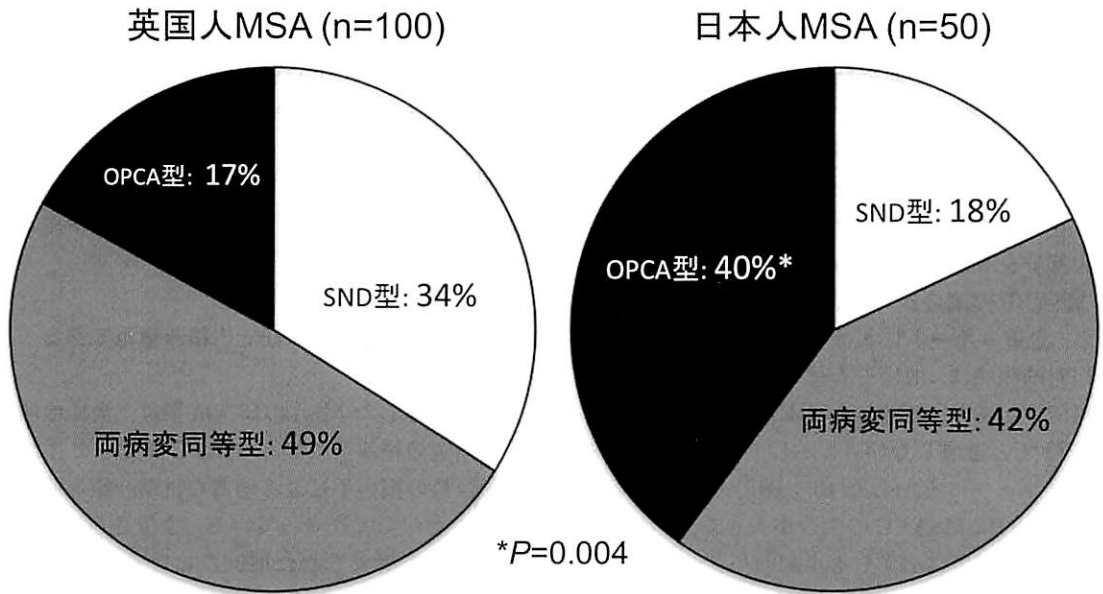


図3 英国人 MSA (n = 100) と日本人 MSA (n = 50) における、表現型の相対的頻度。OPCA型の相対的頻度は、日本人 MSA で明らかに高い。OPCA = オリーブ橋小脳萎縮症, SND = 線条体黒質変性症。

## 臨床疫学調査から見たアジアと欧米のMSA

世界の各地域において50例以上のMSA患者を対象に行われた疫学調査の結果から、MSA-PとMSA-Cの症例数の情報を抜粋して検討すると、アジアと欧米のMSAにおける興味深い相違点が見えて来る(表1)。英国人のMSA患者100例を解析した結果では、MSA-Pが82%、MSA-Cが12%であった<sup>7)</sup>。欧州MSAスタディグループによってまとめられた437例のデータでは、患者の大半がMSA-P(68%)であり<sup>8)</sup>、この傾向は英国、イタリア<sup>9)</sup>、フランス<sup>10)</sup>などの欧州諸国と北米の研究結果<sup>11)12)</sup>にも見られる。最近の中南米からの報告では、白人のMSA患者コホートにおいてはMSA-Pが圧倒的に多数であるものの、興味深いことに、非白人の患者コホート(主にメスティーゾと呼ばれるアメリカンインディアンと白人との混血よりなる)においてはMSA-Cが過半数を占めた<sup>13)</sup>。日本人MSAの230例をまとめた名古屋大学からの報告では、逆にMSA-Cが67%を占めており<sup>4)</sup>、これと同じ傾向は北海道大学からの報告<sup>14)</sup>、さらには韓国<sup>15)</sup>ならびに中国<sup>16)</sup>の研究結果にも見られる。また、少数例(33例)の検討であるため表には掲載していないが、東南アジア(シンガポール)においても、MSA-C患者が67%を占めている<sup>17)</sup>。これらをまとめると、アジアからの報告では、患者の大部分をMSA-Cの患者が占め、欧州と北米ではMSA-Pの割合が大きい傾向が見られる。すなわち、患者コホートにおけるMSA-CとMSA-Pの相対的頻度は、地域や人種の違いによって異なる可能性があり、前述した日本と英国の比較研究の結果<sup>6)</sup>と矛盾しない。しかし、欧州MSAスタディグループに参加した10ヵ国のうちスペインでは例外的にMSA-Cの割合が大きく<sup>8)</sup>、症例数の少ない検討では必ずしも上記のパターンではない場合があり、MSA-CとMSA-Pの選択バイアスが影響していた可能性も否定できない。そのため、欧州MSAスタディグループでは、MSA-CとMSA-Pの選択バイアスを軽減した大規模な前向きコホート研究を新たに実施し、その結果、

欧州ではMSA-Pの相対的頻度がやはり高いことを確認した<sup>18)</sup>。

## MSAにおける疾患感受性因子の作用様式をどう考えるか?

MSAは多因子疾患であり、遺伝学的背景と環境因子を含めた複数の疾患感受性因子が組み合わせとなり、発症機構に関わると考えられる(図4)。この際、オリブ橋小脳病変に強く関与する因子の組み合わせと、線条体黒質病変に強く関与する因子の組み合わせのパターンがあり、前者はOPCAあるいはMSA-Cの発症に、後者はSNDあるいはMSA-Pの発症に関与するものと推測される。この仮説に則れば、前者の組み合わせはアジアや中南米の非白人の患者コホートに多く、後者の組み合わせは欧州や北米の患者コホートに多く見られる可能性が浮上する。これまで、前者の組み合わせを構成する一つ因子として、ミトコンドリア電子伝達体であるコエンザイムQ10の合成酵素遺伝子であるCOQ2遺伝子の多型が想定されている<sup>19)</sup>。さらに、ゴーシェ病の原因として知られるグルコセレブロシダーゼ遺伝子変異のキャリアーの比率が、MSA-Cの患者コホートで有意に高いことが報告されている<sup>20)</sup>。しかし、その他の因子は不明のままであり、今後は遺伝学的背景のみならず環境因子についても解明が待たれる。

## 全ては地域ベース研究の積み重ねである

本稿で示したMSAの研究成果は、全て地域ベース研究の積み重ねであり、さらに元をたどれば、地域医療の担い手による地道な日常診療と所見の記載によって成り立っている。今後さらに、定住者によって構成された地域における、MSA患者コホートを対象とした臨床疫学調査を実施することによって、MSAにおける疾患感受性因子を解明することが求められる。

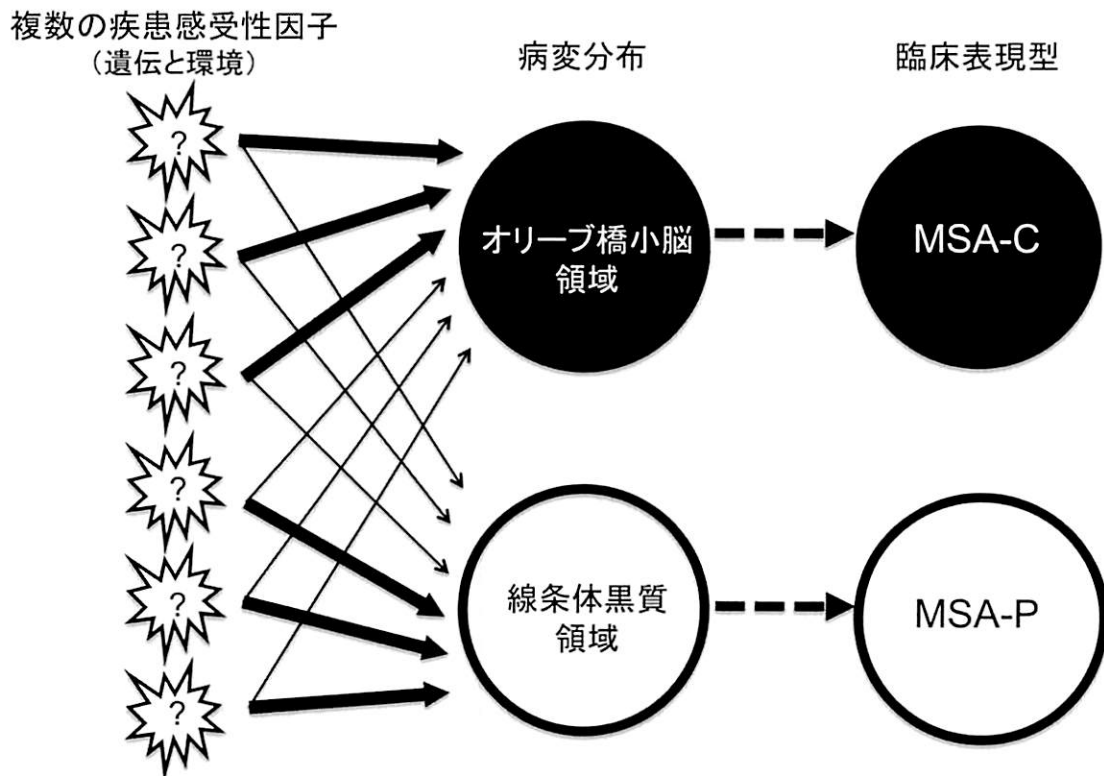


図4 疾患感受性因子の組み合わせと、MSA-CあるいはMSA-Pの発症メカニズムとの関係(仮説)。オリブ橋小脳病変に強く関与する因子の組み合わせと、線条体黒質病変に強く関与する因子の組み合わせのパターンがあり、前者はOPCAあるいはMSA-Cの発症に、後者はSNDあるいはMSA-Pの発症に関与するものと推測される。矢印の太さは関与の大きさを示す。

### まとめと展望

著者らによる新潟大学脳研究所と英国 UCL Institute of Neurology との間で実施された、MSA の臨床病理学的サブグループの比較研究では、日本人 MSA はオリブ橋小脳病変が強く、英国人 MSA では線条体黒質病変が強く見られ、さらに、OPCA 型の相対的頻度は、日本人 MSA で有意に高い結果となった。アジア諸国と欧米から報告された MSA 疫学調査の結果をまとめると、アジア諸国では MSA-C が、欧米では MSA-P が多数を占めており、上記の比較研究の結果と矛盾はない。これらの結果によって、MSA の病変分布の特

徴は地域あるいは人種によって異なることが強く示唆された。今後は優れた疫学研究によって、地域や人種によって異なる疾患感受性因子の組み合わせを解明する必要がある。

### 引用文献

- 1) Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Durr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K and Vidailhet M: Second consensus statement on the

- diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 71: 670 - 676, 2008.
- 2) Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S and Takahashi H: Alpha - synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett*. 249: 180 - 182, 1998.
  - 3) Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L, Healy DG, Wood NW, Lees AJ, Holton JL and Revesz T: The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*. 127: 2657 - 2671, 2004.
  - 4) Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M and Sobue G: Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 125: 1070 - 1083, 2002.
  - 5) Ozawa T, Tada M, Kakita A, Onodera O, Ishihara T, Morita T, Shimohata T, Wakabayashi K, Takahashi H and Nishizawa M: The phenotype spectrum of Japanese multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81: 1253 - 1255, 2010.
  - 6) Ozawa T, Revesz T, Paviour D, Lees A, Quinn N, Tada M, Kakita A, Onodera O, Wakabayashi K, Takahashi H, Nishizawa M and Holton J: Difference in MSA phenotype distribution between populations: genetics or environment? *J Parkinsons Dis*. 2: 7 - 18, 2012.
  - 7) Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE and Quinn NP: Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain*. 117(Pt 4): 835 - 845, 1994.
  - 8) Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, Klockgether T, Yekhlief F, Tison F, Daniels C, Deuschl G, Coelho M, Sampaio C, Bozi M, Quinn N, Schrag A, Mathias CJ, Fowler C, Nilsson CF, Widner H, Schimke N, Oertel W, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, Barone P, Djaldetti R, Colosimo C, Meco G, Gonzalez-Mandly A, Berciano J, Gurevich T, Giladi N, Galitzky M, Rascol O, Kamm C, Gasser T, Siebert U, Poewe W and Wenning GK: Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: Final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*.
  - 9) Testa D, Filippini G, Farinotti M, Palazzini E and Caraceni T: Survival in multiple system atrophy: a study of prognostic factors in 59 cases. *J Neurol*. 243: 401 - 404, 1996.
  - 10) Chrysostome V, Tison F, Yekhlief F, Sourgen C, Baldi I and Dartigues JF: Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology*. 23: 201 - 208, 2004.
  - 11) Benrud - Larson LM, Sandroni P, Schrag A and Low PA: Depressive symptoms and life satisfaction in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*. 20: 951 - 957, 2005.
  - 12) May S, Gilman S, Sowell BB, Thomas RG, Stern MB, Colcher A, Tanner CM, Huang N, Novak P, Reich SG, Jankovic J, Ondo WG, Low PA, Sandroni P, Lipp A, Marshall FJ, Wooten F and Shults CW: Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 22: 2371 - 2377, 2007.
  - 13) Gatto E, Rodriguez - Violante M, Cosentino C, Chana - Cuevas P, Miranda M, Gallin E, Etcheverry JL, Nunez Y, Parisi V, Persi G, Vecchi C, Sanguinetti A, Alleva A, Aparcana J, Torres L and Litvan I: Pan - American Consortium of Multiple System Atrophy (PANMSA). A Pan - American multicentre cohort study of multiple system atrophy. *J Parkinsons Dis*. 4: 693 - 698, 2014.
  - 14) Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T and Sasaki H: MSA - C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci*. 249: 115 - 121, 2006.
  - 15) Seo JH, Yong SW, Song SK, Lee JE, Sohn YH and Lee PH: A case - control study of multiple system atrophy in Korean patients. *Mov Disord*.

- 16) Cao B, Guo X, Chen K, Song W, Huang R, Wei QQ, Zhao B and Shang HF: Uric acid is associated with the prevalence but not disease progression of multiple system atrophy in Chinese population. *J Neurol.* 260: 2511 - 2515, 2013.
  - 17) Jamora RD, Gupta A, Tan AK and Tan LC: Clinical characteristics of patients with multiple system atrophy in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 34: 553 - 557, 2005.
  - 18) Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Kollensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F and Poewe W: The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 12: 264 - 274, 2013.
  - 19) Multiple - System Atrophy Research C: Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple - system atrophy. *N Engl J Med.* 369: 233 - 244, 2013.
  - 20) Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Durr 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, Wullner 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 and Tsuji S: Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2: 417 - 426, 2015.
-