

主論文の要旨

**Multiple system atrophy variant with severe
hippocampal pathology**

〔 重度の海馬病変を伴う多系統萎縮症の変種 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

安藤 孝志

【緒言】

多系統萎縮症 (Multiple system atrophy, MSA) は成人発症の孤発性神経変性疾患であり、自律神経障害、小脳失調症、パーキンソニズム、錐体路徴候が様々に組み合わさった臨床症状を呈する。MSA は線条体黒質系、オリブ橋小脳系の変性に関連してオリゴデンドログリア内に α シヌクレイン陽性のグリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusions, GCI) が存在することにより病理診断される。GCI は病初期から MSA の中枢神経に広く存在していることや、GCI の密度が神経細胞脱落の重症度と相関することなどから、MSA の病態生理において重要な役割を果たしていると考えられている。MSA の中枢神経には GCI 以外に α シヌクレイン陽性の神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusion, NCI) が観察されるが、一般的に NCI の出現は GCI と比べ稀である。

線条体黒質系、オリブ橋小脳系が MSA の特徴的な変性部位であるが、それ以外の解剖部位に多数の NCI が出現する非典型的な MSA が過去に報告されている。しかし、MSA の病理学的な変種として確立されたものはない。我々は 194 例の MSA の連続剖検例から海馬を含む内側側頭葉に多数の NCI と神経細胞脱落がみられた症例を同定し、その臨床病理学的特徴を検討した。

【対象及び方法】

我々は 1978 年から 2018 年の間に病理解剖された MSA の連続剖検例 194 例を後方視的に評価した。194 例の MSA 剖検例のうち、13 例が臨床情報の不足のため、18 例が組織の不足のため、17 例が海馬の併存疾患のため除外され、残りの 146 例が解析の対象となった。剖検例は病理解剖施行前に家族から同意書が取得されており、本研究は愛知医科大学の倫理委員会に承認された。

各症例の臨床情報はカルテもしくは主治医との臨床病理カンファレンスを通じて収集された。MSA の発症時期は診断基準に記載されている運動症状もしくは自律神経症状を症例が自覚した時点とした。全経過は発症から死亡まで、もしくは発症から人工呼吸器を装着した時点までとした。臨床表現型は小脳性運動失調が前景に立つ MSA (MSA with predominant cerebellar ataxia, MSA-C) もしくはパーキンソニズムが前景に立つ MSA (MSA with predominant parkinsonism, MSA-P) に分類した。認知機能障害の合併は症例が寝たきりの状態になる以前にカルテ内に記憶障害、行動症状、失語を含めた認知機能障害の記載があった場合と定義した。

MSA は α シヌクレイン陽性の GCI の存在に基づき病理診断した。確立された評価スケールに基づき各解剖部位の変性や合併病理を評価した。NCI や GCI の出現量は 3 段階の半定量スケールを用いて評価した。20 倍の対物レンズの 5 視野の平均で、NCI が 1 視野当たり 0 個では 0、1-9 個では 1+ (軽度)、10 個以上では 2+ (重度)、GCI が 1 視野当たり 0 個では 0、1-19 個では 1+、20 個以上では 2+ とした。また、神経細胞脱落はヘマトキシリンエオジン染色を用い、正常を 0、軽度の神経細胞脱落と関連するグリオーシスを 1+、明確な神経細胞脱落とグリオーシスを 2+ とした。

今回検討した 146 例のうち 59 例において凍結脳組織が利用可能であり、*APOE*、*COQ2*、*GBA*、*SNCA* 遺伝子をそれぞれ解析した。

【結果】

146 例中 12 例 (8.2%) において海馬歯状回顆粒細胞、CA1/海馬支脚、CA2-CA4、海馬傍回、扁桃核の 2 か所以上に重度の NCI が出現していた。これらの 12 例を海馬型 MSA、重度の NCI がみられなかった残りの 134 例を古典型 MSA として分類した。

海馬型 MSA は古典型 MSA に比して女性の割合が多く、全経過が長期であり、認知機能障害の有病率が高く、脳重が軽かった (Table 1 and 2)。海馬型 MSA の内側側頭葉には萎縮がみられ、顕微鏡的にも古典型 MSA に比して重度のグリオシス、神経細胞脱落を認めた (Table 3, Fig.1A-D and Fig.2A-C)。 α シヌクレイン免疫染色を用いると海馬型 MSA の内側側頭葉には多数の NCI や変性神経突起を認めた (Fig.2D-G)。Pick 小体類似の形態を有する NCI を海馬型 MSA の 12 例中 3 例に認め、この 3 例は内側側頭葉の萎縮や NCI の大脳皮質への広がりより高度であった (Fig.2H-I)。電子顕微鏡では NCI の構造は MSA のものとして矛盾しなかった (Fig.2K)。線条体黒質系、オリブ橋小脳系における優位な変性部位や、合併病理の頻度は 2 群間で差はなかった (Table 1, Fig.1E-G and Fig.2J)。

凍結脳組織を用いた *APOE*、*COQ2*、*GBA*、*SNCA* 遺伝子の解析では 2 群間で有意差を認めなかった。

【考察】

海馬型 MSA は、内側側頭葉における多数の NCI の出現を特徴としていた。海馬型 MSA は長期経過例が多かったが、経過が短い海馬型 MSA の存在や、古典型 MSA の中でも長期経過例が含まれていたことなどから、単に長期生存に伴う病期の進行のみでは海馬病変の出現を説明できなかった。我々は今回解析した海馬型 MSA が MSA の病理学的な変種である可能性を考えた。

海馬型 MSA は古典型 MSA に比して認知機能障害の有病率が高く、海馬のグリオシスや神経細胞脱落が高度であった。これらの事実からは、NCI の存在が MSA の神経機能に影響を及ぼすことが示唆された。MSA はかつて GCI が一次的な病変であり、NCI はあくまで二次的な所見でその存在意義は不明とされてきたが、今回の検討からは GCI 同様に NCI も MSA の変性過程に関与している可能性が考えられた。

【結語】

我々は海馬に重度の NCI と神経細胞脱落を認める 12 例の海馬型 MSA を報告した。海馬型 MSA は MSA の病理学的な変種である可能性があり、MSA の病態生理における神経細胞病理の意義を考える上で重要である。