

特集1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

多系統萎縮症の
病態生理, 診断基準, 臨床経過

総説▶

渡辺宏久

Hirohisa Watanabe

植田晃広

Akihiro Ueda

島さゆり

Sayuri Shima

水谷泰彰

Yasuaki Mizutani

新美芳樹

Yoshiki Niimi

要旨 多系統萎縮症 (MSA) は、病理学的に glial cytoplasmic inclusion の出現を特徴とする進行性の神経変性疾患で、パーキンソニズム、小脳失調、自律神経不全、錐体路徴候を経過中に種々の程度で認める。孤発性が圧倒的に多い。パーキンソニズムが優位な臨床病型は MSA-P、小脳失調が優位な臨床病型は MSA-C と呼ばれる。欧米では MSA-P が多く、日本では MSA-C が多い。平均発症年齢は 55~60 歳で、若年発症例や、75 歳を超える高齢発症例もある。診断には運動機能異常 (パーキンソン症状もしくは小脳性運動失調) と自律神経不全の存在が必須で、両系統の症状が揃うまでの期間の中央値は 2 年である。早期からのディサースリアや嚥下障害をはじめとする Red flags サイン (診断を支持する特徴) にも留意する。頭部 MRI のほか、Tilt 試験、ウロダイナミックスタディ、¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーなどが補助検査として有用である。予後は 6 年から 10 年で、突然死が多いことが特徴であり、高度な自律神経不全は予後不良因子である。従来は稀と考えられていた認知症の合併をはじめ、多様な臨床病型を呈する一群のあることも明らかとなっている。

キーワード▶ パーキンソニズム, 小脳性運動失調, 自律神経不全, 突然死

I. はじめに¹⁾

多系統萎縮症 (MSA) は、それぞれ独立して見出されたオリブ橋小脳萎縮症 (OPCA)、線条体黒質変性症 (SND)、Shy-Drager 症候群 (SDS) を包含した疾患概念である。OPCA は、1900 年に Dejerine と Thomas により孤発性の小脳性運動失調を主徴とする疾患として、SDS は、1960 年に Shy と Drager により高度の起立性低血圧とともに多彩な自律神経不全の出現を主徴とする疾患として、さらに SND は、1964 年に Adams らによりパーキンソニズムを主徴とする疾患としてそれぞれ報告された。

これら OPCA, SND, SDS が同一疾患であるとの提唱は、1969 年に Graham と Oppenheimer により SDS の 1 剖検例の子細な臨床所見および病理所見の検討をベースとしてなされた。彼らは、起立性低血圧をはじめとする交感神経系の責任病巣は脊髄中間質外側核であり、中枢神経系の選択的な一次性の神経細胞萎縮を基盤とすることを示した。また、それまでの文献の検討から中間質外側核病変を有する症例を、1) 脳幹の有色素核にレビー小体を含み、小脳や基底核に病変のないタイプと、2) 起立性低血圧および括約筋障害を呈し、中間質外側核病変と延髄オリブ

核、ブルキンエ細胞、有色素核病変を共通に有し、種々の程度で橋核、被殻、前角細胞などに病変を認めるタイプの 2 種類に分類し、後者を MSA と呼ぶことを提唱した。

その後、OPCA, SND, SDS が同一疾患であるのか否かは 20 年にわたる議論があったが、glial cytoplasmic inclusion (GCI) の発見がこの論争に終止符を打った²⁾。GCI は、OPCA, SND, SDS にのみ認め、対照群 284 例では認めず、OPCA, SND, SDS が同一疾患であること、即ち、MSA という同一疾患であることを明らかにした。さらに、1998 年には GCI の主要構成蛋白は α シヌクレインであることが確認され、パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) とともに、 α シヌクレインopathy に分類されるようになった。1998 年には、第 1 回コンセンサス会議が開催され、国際的に共通の診断基準が提唱され、疾患概念の共有とともに、その後の研究の発展に大きく寄与した³⁾。

II. 病態生理⁴⁻⁶⁾

多系統萎縮症 (MSA) は、パーキンソニズム、小脳性運動失調、自律神経不全を経過中に種々の程度で認める進行性の神経変性疾患と定義される。指定難病の 1 つであり、平成 24 年度医療受給者証保持者数は 11,733 人である。

藤田医科大学医学部脳神経内科学

[連絡先] 渡辺宏久: 藤田医科大学医学部脳神経内科学 (〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98)

TEL: 0562-93-9295 FAX: 0562-93-1856 E-mail: hirohisa.watanabe@fujita-hu.ac.jp

平均発症年齢は55~60歳で、同じ α シヌクレインノパチーであるPDのように70歳以降に有病率が指数関数的に増加することは認めない。孤発性が圧倒的に多いが、常染色体劣性を示す家系も報告されている。家族性MSAの検討から、コエンザイムQ10の合成酵素遺伝子COQ2の接合変異と、それに伴うCOQ2酵素活性の低下がMSAの発症に関連する可能性が見出された⁷⁾。

病理学的には α シヌクレインを主要構成タンパク質とするGCIの出現を基本とし、橋核やプルキンエ細胞病変などが小脳性運動失調、黒質や被殻病変などがパーキンソニズムの出現に関連し、脳幹の自律神経系に係わる諸核、交感神経節前線維、中間質外側核病変などが起立性低血圧や排尿障害をはじめとする自律神経不全の出現に関連する。中心前回や前角細胞などにも病変は出現し、錐体路症状を引き起こす。

臨床病型は、優位な運動症状に着目して分類され、パーキンソニズムが前景に立つ場合はMSA-P、小脳性運動失調が前景に立つ場合はMSA-Cとされる。一般に欧米ではMSA-Pの頻度が高く、日本ではMSA-Cの頻度が高いが、その原因は未解明である。

パーキンソン症状の特徴として、振戦は通常不規則で、姿勢時振戦と動作時振戦がみられ、細かなミオクローヌスを合併する症例も多い。丸薬を丸めるようなPDに特徴的な静止時振戦を認めることは稀である。パーキンソン症状は左右対象の場合が多いものの非対称のこともある。姿勢保持障害は早期に出現し、進行速度も速い。UPDRSパートⅢの悪化速度年間に20%と、PDの倍以上である。レボドパに対する反応性は低く、約30%は臨床的に有意な反応を示すが、その効果は早期に減弱する。

小脳性運動失調はMSA-Cに最も多くみられる症状であり、四肢に比して歩行障害や言語障害が目立つ。早期には眼振よりも、矩形波様衝動性眼球運動、衝動的追従運動および測定障害性サッケードなどを認める。他の孤発性脊髄小脳変性症よりも早く進行し、発症から5年以内に車椅子に依存することが多い。

自律神経不全・泌尿生殖器障害の特徴として、起立性低血圧は、3分間仰臥位をとった後、起立後3分で収縮期血圧30 mmHg以上、もしくは拡張期血圧15 mmHg以上の低下を認めた場合、ほぼ確実例の臨床診断基準を満たす。ただし薬剤、脱水、食事、体温上昇、体調不良、糖尿病などの関与を除外する。排尿障害は起立性低血圧よりも早期に生ずることが多く、最近発症した原因不明の尿失禁や残尿を認めた場合、MSAの診断の可能性が高くなる。

自律神経不全は、突然死との関係が注目されており、呼吸の異常に関連する延髄セロトニン神経細胞の脱落や、循環器系の異常に関連する吻側延髄腹外側野表面より数mmほど実質内にあり、脊髄の中間質外側部へ投射するC1群

と呼ばれるアドレナリン含有神経細胞の脱落が突然死に関連している可能性が指摘されている。

MSAでは睡眠時無呼吸、低換気、呼吸リズム障害、声帯開大障害をはじめとする呼吸器症状は報告により差はあるが最大70%程度に認め、特に睡眠中に高頻度に認める。呼吸障害に対しては、耳鼻咽喉科にて声帯開大不全の有無を必要に応じて検索する。持続陽圧換気は有効であるが、喉頭内視鏡にてfloppy epiglottisを認める場合には、むしろ呼吸状態が悪化する可能性も指摘されており、十分な注意が必要である。声帯開大麻痺には気管切開も考慮する。CPAP導入、気管切開によっても突然死を来す症例のあることが知られている⁸⁾。

声帯開大障害は、突然死の原因の1つで、後輪状披裂筋の筋力低下が原因とする説とジストニア様の筋の動きで生ずる声帯開大障害が原因とする説とがある⁹⁾。後輪状披裂筋の筋力低下は、疑核や反回神経の変性に伴う後輪状披裂筋の萎縮が原因とする説と、延髄縫線核セロトニン神経細胞脱落が原因とする説がある。延髄セロトニン神経細胞脱落は呼吸障害や声帯開大障害を伴うMSAで高率に認め、突然死の症例で高度とされる¹⁰⁾。セロトニン神経は、呼吸関連の核に投射して刺激を加え、神経細胞のペースメーカー活動を引き起こし、呼吸にかかわる運動を高めるとともに、中枢呼吸化学受容機構にも係わっている。Ozawaらは、選択的セロトニン再取り込み阻害剤により、MSAの声帯開大不全や気道圧が改善しうることを指摘している¹¹⁾。

ジストニアとするには睡眠時に悪化する点が異なるため、ここではジストニア様とする用語を用いるが、ジストニア様の異常収縮説を支持する所見としては、ボツリヌス治療が声帯の開大障害を改善する症例の存在することが挙げられる。MSAでは睡眠中に声帯のみならず、肋間筋や横隔膜のジストニア様の持続性の筋収縮所見が認められるなど、呼吸関連筋群に関しては睡眠中にむしろ異常な活動を呈しうる。またわれわれは、低磁場MRIを用いた睡眠時の喉頭から声帯の状態を観察し、ジストニア様の強い持続性の声帯閉鎖所見を睡眠中に観察することを報告した¹²⁾。

Ⅲ. 診断基準

1. 第1回コンセンサス会議(1998年)における診断基準の骨子³⁾

この診断基準では、MSAの疑い例、ほぼ確実例、および確定例(剖検による確認が必要)が定められた。また、従来の臨床病型分類(OPCA, SND, SDS)がなくなり、パーキンソン症状を主体とする場合はMSA-P、小脳性運動失調を主体とする場合はMSA-Cという2つの分類となり、SDSは用いないこととなった。その背景として、MSAでは、経過中に運動症状の出現が必発であること、SDSとい

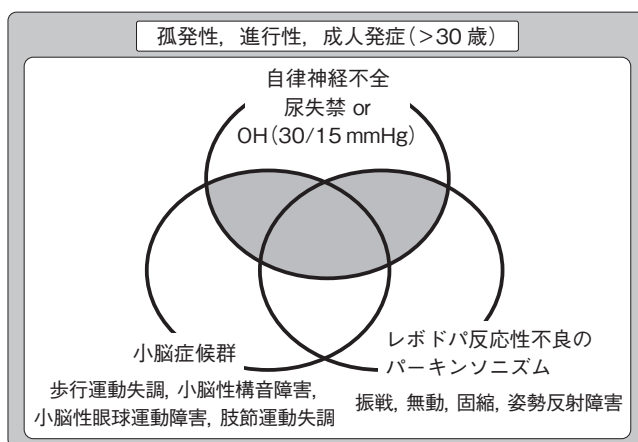


図1 第2回コンセンサス声明におけるほぼ確実例の基準
自律神経不全は診断に必須である。

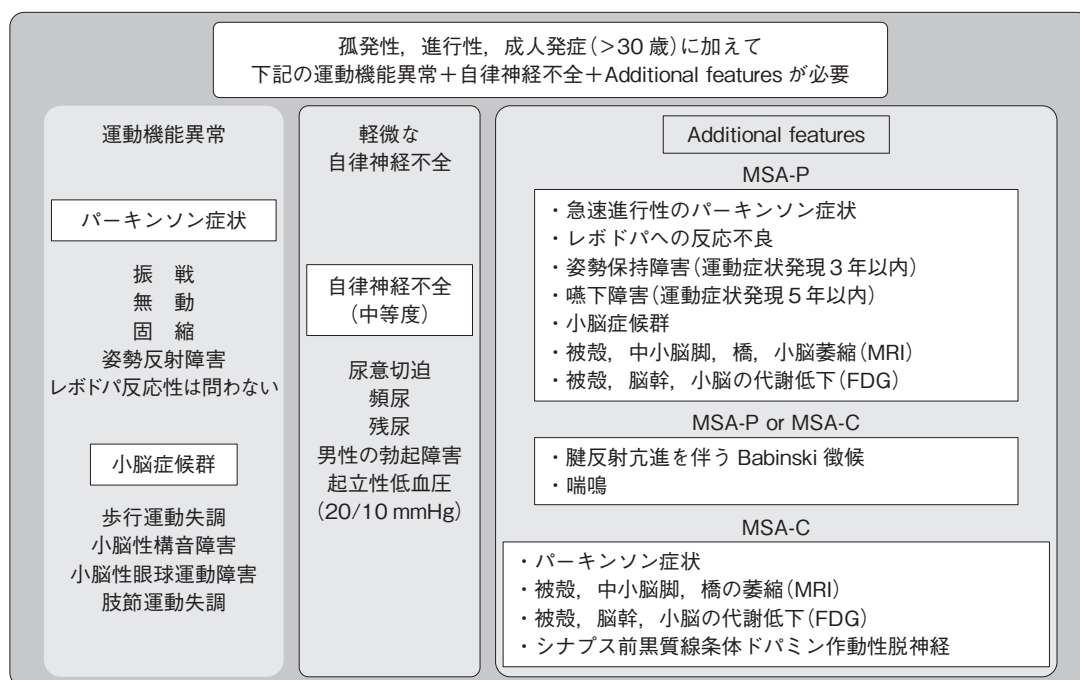


図2 第2回コンセンサス声明における疑い例の基準¹³⁾

用語が、MSA以外の病態に誤用されてきたことがあったことが挙げられている。さらに、臨床診断には自律神経症状が必須となった。

2. 第2回コンセンサス会議(2008年)における診断基準の骨子¹³⁾

臨床病型は、第1回と同じく、MSA-PとMSA-Cの分類が踏襲されたが、優勢な運動症状が経時的に変化しうることを考慮し、その呼称は、患者の評価時点での主症状を指すこととなった。発症は、パーキンソン症状または小脳性運動障害、あるいは自律神経症状(陰萎と女性の性器感度低下は除く)を自覚した時とされた。

確定例は、病理学的に、中枢神経に広範囲かつ大量のα

シヌクレイン陽性GCIを認め、線条体と黒質またはオリブ、橋、小脳に神経変性所見を伴う場合に確定とされた。ほぼ確実例は、尿失禁もしくは起立性低血圧を含む自律神経不全の存在を必須とし、レボドパ反応不良のパーキンソン症状もしくは小脳症候群の存在が必要である(図1)。疑い例では、ほぼ確実例の基準と同じ内容の小脳症候群もしくはレボドパの反応性を問わないパーキンソン症状に加え、ほぼ確実例の基準を満たさない(重症度の軽い)自律神経不全に加え、少なくとも1つの補足的特徴を有することが必要である(図2)。

疑い例における補足的特徴は、①錐体路症状(腱反射亢進を伴うBabinski徴候)、②喘鳴、③パーキンソン病より

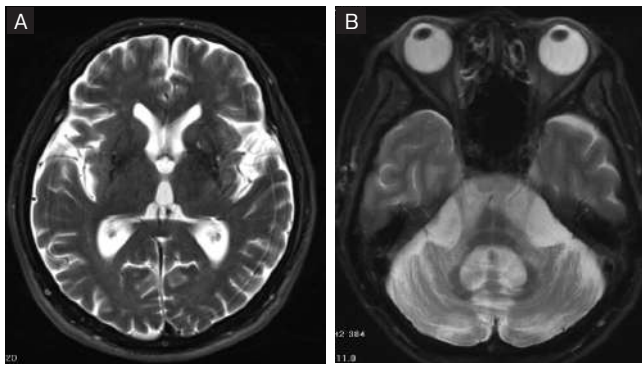


図3 多系統萎縮症の代表的な MRI 所見

A では左被殻の萎縮と背外側に線状の T2 高信号を認める。B では橋の Hot cross bun sign と中小脳脚の高信号、小脳半球の萎縮を認める。

も MSA-P に特徴的なパーキンソン症状の特徴、④ MSA-P における小脳性運動失調、⑤ MSA-C におけるパーキンソン症状、⑥ MRI 異常所見（被殻、中小脳脚、橋、もしくは小脳萎縮。ただし MSA-C では小脳萎縮は含まない）、⑦ SPECT や PET 異常所見（MSA-P では FDG-PET での被殻、脳幹、もしくは小脳の代謝低下、MSA-C ではシナプス前黒質線条体ドパミン作動性脱神経所見）から構成される。図3に代表的な MRI の異常所見を示す。

MSA の診断を支持する特徴（red flags）は、European Multiple System Atrophy Study Group のメンバーにより作成された文献レビューとエキスパートの意見を基に、PD に比して MSA に特徴的と考えられる特徴的な所見のリストが作成され、平均罹病期間（ 4.9 ± 3.8 年）の MSA-P 57 例と、PD 116 例の対比から、MSA と PD の鑑別に有用な項目として抽出された（表1）。第2回コンセンサス会議で red flags として採用された各項目の出現頻度は、MSA-P において 14.0~50.9% と、決して感度は高くない項目も含まれているが、特異度は 86.1~99.2% と高い。支持しない特徴には丸薬丸め様振戦、末梢神経障害、薬剤と無関係な幻覚などが含まれている（表1）。

第2回コンセンサス会議の診断基準は第1回の診断基準よりも初回受診時における疑い例の感度が 28~41% に高くなっていることが分かる¹⁴⁾。それ以外の感度に変化はない。第2回コンセンサス会議の診断基準を用いた場合の陽性的中度は、疑い例であっても非常に高い。一方、Koga らは、臨床診断 MSA の剖検例の中で 38% が MSA 以外であったと報告した¹⁵⁾。この中で、DLB が 14% と最多で、続いて PSP が 11%、PD が 6%、その他が 7% であった。DLB では自律神経不全の存在が、また PSP では自律神経不全と小脳性運動失調の存在が、それぞれ MSA との鑑別を困難にしたと推定しているが、これらの症例が、どの程度水準で自律神経不全の有無を評価し、どの程度診断基準に合致していたかを正確に評価、記載しているわけでは

表1 MSA の診断を支持する特徴 (red flags) と支持しない特徴

支持する特徴 (red flags)

- ・口顔面ジストニア
- ・過度の頸部前屈
- ・Camptocormia (体幹屈曲 - 高度の脊柱前屈) かつ/ないし Pisa 症候群 (高度の脊柱側屈)
- ・手または足の拘縮
- ・突然不規則に生じる深いため息様の吸気
- ・重度の発声障害
- ・重度の構音障害
- ・いびきの新規発現あるいは増強
- ・手足の冷感
- ・病的笑いあるいは病的泣き
- ・ジャーク様、ミオクロニー姿勢時/動作時振戦

支持しない特徴

- ・古典的な丸薬丸め様静止時振戦
- ・臨床的に明らかなニューロパチー
- ・非薬剤性幻覚
- ・75 歳以上の発症
- ・運動失調もしくはパーキンソン症状の家族歴
- ・認知症 (DSM-IV に基づく)
- ・多発性硬化症を示唆する白質病変

ない。しかし、これらの報告を基に、2018 年現在、診断基準改訂の動きが進んでいる。

IV. 臨床経過

発症から診断基準を満たす運動症状（パーキンソニズムもしくは小脳性運動失調）と非運動症状（起立性低血圧と神経因性膀胱）を呈するまでの中央値は 2 年である。このため、パーキンソニズム、小脳性運動失調、自律神経不全、排尿障害のみを呈する期間が早期には存在する（図4）。パーキンソニズムのみであれば、PD や PSP-P との鑑別が特に問題となり、小脳性運動失調のみであれば、sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology や進行性核上性麻痺などとの鑑別が問題となる。自律神経不全のみを呈する場合は、純粋自律神経不全、prodromal PD、自己免疫性自律神経節障害などとの鑑別が問題となる。以前の PD の診断基準では高度の自律神経不全は除外基準であったが、2015 年に Movement Disorder Society から提唱された診断基準では相対的除外基準であり、支持的基準とのバランスで診断が決まる¹⁶⁾ことに留意する。

MSA では発症から杖まで 3 年、車椅子まで 5 年、寝たきりまで 8 年、死亡まで 9 年と、PD や他の脊髄小脳変性症に比して進行が速い⁵⁾。MSA-C で発症しても経過中パーキンソニズムが前景となり、MSA-P の臨床像を示す場合もある。ディサースリアや嚥下障害をはじめとする red

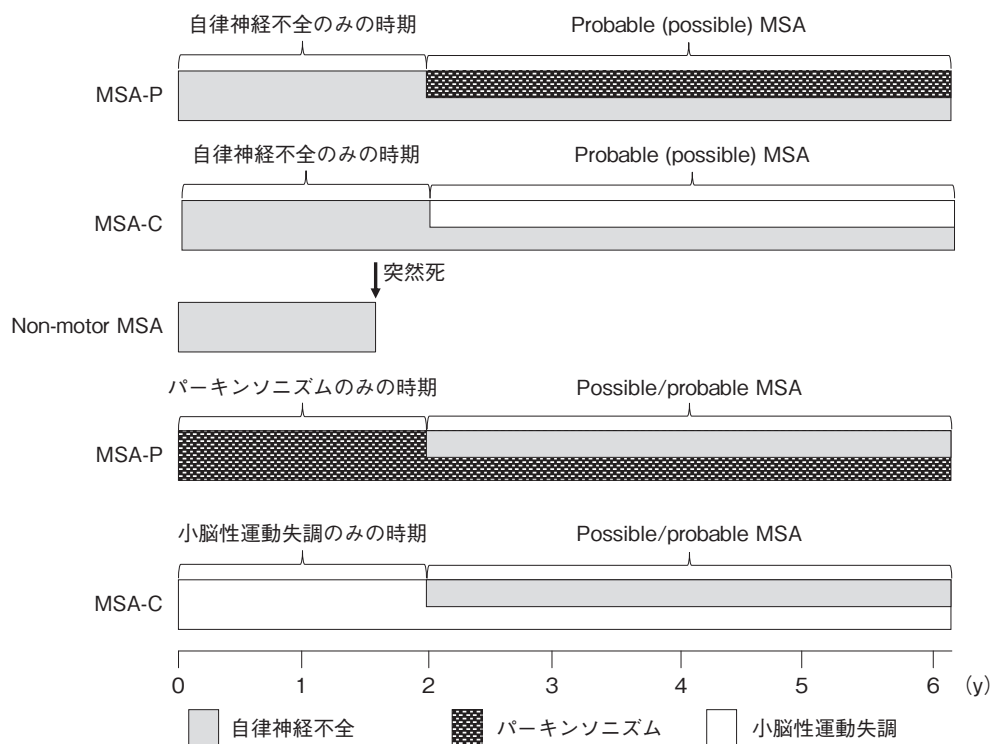


図4 多系統萎縮症の自然経過

flags を含めた特徴を拾い上げるように留意する。一般にディサースリアは、PD よりも早期から出現し重度である¹²⁾。嚥下障害については、発症から食形態の変化を必要とするまでの期間は5.995年（MSA-P 5.036年、MSA-C 6.800年）、嚥下障害の症状出現から食形態の変化を必要とするまでの期間は2.715年（MSA-P 2.229年、MSA-C 5.074年）、経管栄養までの期間は発症から7.003年、嚥下障害の症状出現から3.515年との報告がある¹⁷⁾。

非運動症状では、心血管系、消化器系、泌尿器系、発汗系、睡眠、認知機能、情動、行動、嚥下、視覚などについて確認する必要がある。手足の冷感や色調変化にも注意を払う。自律神経不全は、起立性低血圧と神経因性膀胱（特に失禁や残尿）の有無の評価が重要である。近年、欧米からMSAの前方向的な自然歴が複数報告され、これまでの後方視的検討を含め、残尿、排尿障害、発症3年以内の尿道カテーテル留置、有症候性の重度自律神経不全、発症1年以内の起立性低血圧など、自律神経不全は予後と密接に関連していることが明らかとなった^{5, 18-20)}。このような自然経過の違いは、臨床治験計画を立てる上で重要である²¹⁾。

睡眠障害では、REM睡眠行動障害（RBD）、睡眠時無呼吸症候群、中枢性呼吸障害に留意する。RBDは、PDやDLBとともに、運動症状や自律神経不全を認める前から、また早期に出現し、経過とともに消失する傾向がある。これはMSAではREM期が減少するためと考えられている。睡眠時無呼吸症候群も認め、その原因には舌根沈下、吸気

性喉頭喘鳴を伴う声帯開大不全、floppy epiglottis（喉頭蓋の倒れ込み）などが知られており、適切な評価と対応が必要となる。中枢性呼吸障害は、主には進行期に認める。

MSAの中で、自律神経不全で発症し、診断基準を満たすパーキンソニズムや小脳性運動失調を認める前に死亡する（突然死を生ずる）一群が存在し、Nonmotor MSAと呼ばれる²²⁾。発症から死亡までの期間は短く（1.3～2.0年）、病理学的には運動系病変は軽く、延髄のセロトニン神経細胞脱落が高度であることが特徴である。類似した病型として、病理学的にはminimal MSAが知られている²³⁾。minimal MSAは、臨床的にも明瞭なパーキンソニズムを認め、突然死を来すことが特徴で、病理学的には被殻や下オリブ核の神経細胞は保たれているが、黒質と青斑核の神経細胞は著明に脱落している一方、被殻にはGCIとアストログリオーシスが著明で、延髄のセロトニン神経細胞の脱落も明瞭である。nonmotor MSAとminimal MSAは病理学的には連続した病態を有すると考えられるが、今後のさらなる検討が必要である。

MSAにおいて認知症は除外診断基準に当たるが、最近の検討で、MSAでも約20%で認知機能低下を認めることが明らかとなった²⁴⁾。認知機能障害の特徴として、遂行機能障害の頻度は高く、注意機能、作業記憶、再認、再生、視空間機能の障害も認め、症例によっては、複数のドメインの機能異常を伴うことが挙げられる。また、前頭側頭型認知症の臨床病型を呈した剖検例（行動障害型前頭側頭型認

知症、進行性核上性麻痺)の報告も認める²⁵⁾。MRIやPETの結果からは、皮質・小脳病変を伴う前頭葉-基底核回路求心路遮断が責任病変として重視されている²⁶⁾。病理学的には、MSAでは顕著な黒質と被殻の変性と、それに伴う基底核-淡蒼球-視床-皮質回路の破綻を伴うことから、一部はいわゆる皮質下性認知症によっても高次脳機能障害の説明しうる。また、小脳病変も同様に関与している可能性がある²⁷⁾。さらに、白質病変が高次脳機能障害に影響を及ぼすことも考えられる²⁸⁾。一方、MSAで前頭葉を中心にGCIの多数出現することはよく知られているが、その大脳病変の広がりか認知機能との間にどのような関係にあるのかは明らかではない。MSAでは病理変化が進行するとGCI出現数はむしろ低下するが、このことも病理と臨床の対比を難しくしているかもしれない。

文 献

- 高橋 昭：進行性自律神経不全症を伴う多系統萎縮症—その疾患概念に至る歴史の変遷—。東女医大, 63 : 108-115, 1993.
- Papp MI, Kahn JE, Lantos PL : Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci*, 94 : 79-100, 1989.
- Gilman S, Low P, Quinn N, et al : Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *American Autonomic Society and American Academy of Neurology. Clin Auton Res*, 8 : 359-362, 1998.
- Fanciulli A, Wenning GK : Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*, 372 : 249-263, 2015.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al : Progression and prognosis in multiple system atrophy : an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*, 125 : 1070-1083, 2002.
- Watanabe H, Riku Y, Hara K, et al : Clinical and imaging features of multiple system atrophy : challenges for an early and clinically definitive diagnosis. *J Mov Disord*, 11 : 107-120, 2018.
- Multiple-System Atrophy Research Collaboration : Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med*, 369 : 233-244, 2013.
- Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, et al : Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *J Neurol*, 255 : 1483-1485, 2008.
- 渡辺宏久, 陸 雄一, 中村友彦, 他 : 多系統萎縮症の病態と症候の広がり。臨床神経学, 56 : 457-464, 2016.
- Tada M, Kakita A, Toyoshima Y, et al : Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain*, 132 : 1810-1819, 2009.
- Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, et al : Maintaining glottic opening in multiple system atrophy : efficacy of serotonergic therapy. *Mov Disord*, 27 : 919-921, 2012.
- Hirayama M, Fukatsu H, Watanabe H, 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*, 74 : 642-245, 2003.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al : Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 71 : 670-676, 2008.
- Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, et al : A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*, 24 : 2272-2276, 2009.
- Koga S, Aoki N, Uitti RJ, et al : When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA : an autopsy study of 134 patients. *Neurology*, 85 : 404-412, 2015.
- Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al : MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30 : 1600-1611, 2015.
- Do HJ, Seo HG, Lee HH, et al : Progression of oropharyngeal dysphagia in patients with multiple system atrophy. *Dysphagia*, 2019 Mar 9. doi : 10.1007/s00455-019-09990-z.
- Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al : The natural history of multiple system atrophy : a prospective European cohort study. *Lancet Neurol*, 12 : 264-274, 2013.
- Low PA, Reich SG, Jankovic J, et al : Natural history of multiple system atrophy in the USA : a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 14 : 710-719, 2015.
- Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, et al : Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain*, 138 : 3623-3631, 2015.
- Watanabe H, Sobue G : A milestone on the way to therapy for MSA. *Lancet Neurol*, 12 : 222-223, 2013.
- Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, et al : Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death : pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol*, 264 : 2249-2257, 2017.
- Ling H, Asi YT, Petrovic IN, et al : Minimal change multiple system atrophy : an aggressive variant? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30 : 960-967, 2015.
- Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al : Cognitive impairment in multiple system atrophy : a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord*, 29 : 857-867, 2014.
- Aoki N, Boyer PJ, Lund C, et al : Atypical multiple system atrophy is a new subtype of frontotemporal lobar degeneration : frontotemporal lobar degeneration associated with alpha-synuclein. *Acta Neuropathol*, 130 : 93-105, 2015.
- Fiorenzato E, Weis L, Seppi K, et al : Brain structural profile of multiple system atrophy patients with cognitive impairment. *J Neural Transm (Vienna)*, 124 : 293-302, 2017.
- Kawabata K, Hara K, Watanabe H, et al : Alterations in Cognition-Related Cerebello-Cerebral Networks in Multiple System Atrophy. *Cerebellum*, 18 : 770-780, 2019.
- Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, et al : Corpus callosal involvement is correlated with cognitive impairment in multiple system atrophy. *J Neurol*, 265 : 2079-2087, 2018.