

神経画像と自律神経機能検査を用いた MSA の早期診断

研究協力者 桑原 聡（千葉大学神経内科）

共同研究者 杉山 淳比古、朝比奈 正人、山本 達也（千葉大学神経内科）

研究要旨

多系統萎縮症（MSA, multiple system atrophy）の発症早期における診断感度向上に有用な指標を探索する目的で、運動症状発症 2 年以内に頭部 MRI、自律神経機能検査、排尿機能検査を施行した連続 29 症例の検査所見を後方視的に解析した。対照疾患は遺伝性脊髄小脳変性症 18 例とした。MSA 全体では、「画像異常」（被殻の信号変化あるいは cross sign のいずれかを認める）の感度が 83%（特異度 78%）と最も高く、次いで「100ml 以上の残尿」の感度が 66%（特異度 83%）と高かった。指標の組み合わせによる評価では、「画像異常」あるいは「残尿」がみられる場合は、MSA 全体では感度 97%（特異度 72%）と最も高い結果であった。運動症状発現 2 年以内の早期 MSA において、頭部画像所見と残尿量測定との組み合わせによって MSA の診断感度を高めることができる可能性がある。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA, multiple system atrophy）は自律神経不全、小脳性運動失調、パーキンソニズムを主症状とし、10 年程度の経過で死に至る予後不良の変性疾患である。診療方針を立て、生命予後に影響を与える因子を予想する上で早期診断が重要であることはいうまでもない。また、近い将来に開発が期待される根治的治療を進行期に導入しても十分な効果は期待できず、非常に早い時期に診断・介入を図る必要があり、より感度の高い早期診断法の開発が望まれている。現在、MSA の診断基準としては 2008 年に公表された Gilman の診断基準が用いられているが、病初期における診断感度は高いとは

言えない（Osaki et al. 2009）。この診断基準では、probable MSA の診断に自律神経不全が必須である。具体的な自律神経不全の症候としては、起立性低血圧（起立後 3 分以内に収縮期血圧 30mmHg 以上、拡張期血圧 15mmHg 以上の低下）もしくは尿失禁（膀胱からの尿の排出を制御できない状態で男性の場合は陰萎を伴う）の存在を指している。しかしながら、この基準を満たす起立性低血圧が病初期の MSA 患者においてどの程度の頻度で見られるのかは明らかにされていない。また、排尿障害は失禁と定義しているのみで、解釈によっては腹圧性失禁などの非神経原性失禁や軽度の排尿障害まで含まれてしまう可能性がある。MSA では蓄尿障害

(いわゆる過活動膀胱)と排尿困難感や残尿などの排出障害のいずれもみられ、特に排出障害はMSAにより特徴的である。排出障害の指標として残尿量の測定は定量性もあり、MSAの排尿障害の有用な指標となる可能性がある。千葉大学における過去の検討では、MSAでは100ml以上の残尿がしばしばみられるが、鑑別が問題となる他の変性疾患では残尿が100mlを超えることは稀であることが明らかにされている。100mlを超える残尿はMSAを診断する上で有用な指標になる可能性がある。

我々は、head-up tilt試験、心拍変動測定、発汗機能検査、残尿100mlを基準とした排尿障害の評価、頭部MRIを病早期に施行できたMSA例を後方視的に解析し、MSAの早期診断におけるこれらの指標の有用性を評価した。

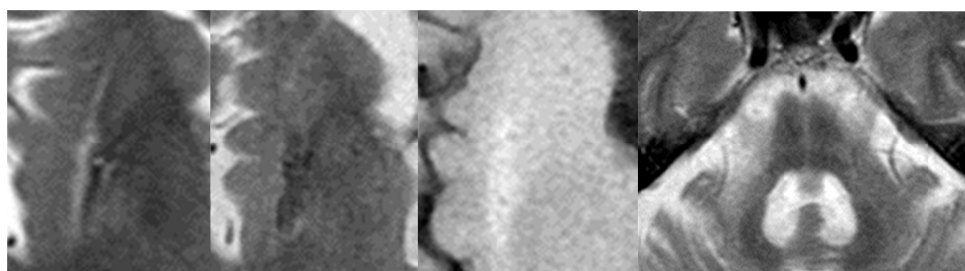
B. 研究方法

経過中にGilmanの診断基準で

probable MSAと診断された症例のうち、運動症状発症2年以内に千葉大学で頭部MRI、自律神経機能検査、排尿機能検査を施行した連続29症例(男性19例、女性10例、検査時年齢 64.4 ± 7.5 歳)を抽出した。遺伝性脊髄小脳変性症と臨床的に診断され、頭部MRI、自律神経機能検査、排尿機能検査を施行した連続18症例(遺伝子検査施行済みが10例)を疾患対照とした。MRIの診断指標としては、T2WIにおける橋のhot cross bun sign、T2WIにおける被殻外縁の高信号、被殻の低信号、T1WIにおける被殻の高信号のいずれかとした(図1)。自律神経機能異常の指標としては、排尿機能検査における残尿(100ml以上)、head-up tilt試験における起立性低血圧(収縮期血圧30mmHgまたは拡張期血圧15mmHg以上の低下)、交感神経性発汗反応(SSwR)の消失、心電図R-R間隔変動係数(CV_{R-R})の低下を用いた。

図1.

右からT2WIにおける被殻外縁の高信号、被殻の低信号、T1WIにおける被殻の高信号、T2WIにおける橋のhot cross bun sign



C. 研究結果

検査施行時にGilmanの診断基準でprobable MSAと診断されたのは29例中21例(72%)であった。各検査での異常

所見の感度を表1に示す。

表1 . MSA における各検査の異常所見の感度

MSA 全体	画像異常	残尿	起立性低血圧	CV _{R-R} 低下	SSwR 消失
感度(%)	83	66	45	36	43
特異度(%)	78	83	78	94	58
PPV(%)	86	86	76	90	64

PPV : positive predictive value

表2 . 指標を組み合わせた場合の感度と特異度

指標の組み合わせ	感度(%)	特異度(%)
「画像異常」または「残尿」	97	72
「hot cross bun sign」または「残尿」	93	83
「画像異常」または「起立性低血圧」	93	72

MSA 全体では MRI の「画像異常」(被殻の信号変化あるいは hot cross bun sign のいずれかが有ること)の感度が 83%と最も高く (hot cross bun sign 陽性は 48%、被殻の T1WI 高信号は 41%、被殻の T2WI 低信号は 21%、被殻外縁の T2WI 高信号は 14%) ついで「100ml 以上の残尿」が 66%、「起立性低血圧」が 45%であった。MSA-C 群では「画像異常」の感度が 81%と最も高く (hot cross bun sign 陽性は 69%、被殻の T1WI 高信号は 19%、被殻の T2WI 低信号は 6%、被殻外縁の T2WI 高信号は 6%) 「残尿」は 56%、「起立性低血圧」は 38%であった。MSA-P 群では「画像異常」の感度が 85%と最も高く (hot cross bun sign 陽性は 23%、被殻の T1WI 高信号は 69%、被殻の T2WI 低信号は 38%、被殻外縁の T2WI 高信号は 23%)、「残尿」は 77%、「起立性低血圧」は 54%であった。指標の組み合わせによる検討では、MSA 全体でみると

診断基準を「画像異常」あるいは「残尿」を認めるものと定義した感度は 97%(特異度 72%)と最も高かった。次いで感度が高かったのは「hot cross bun sign」あるいは「残尿」の 93%(特異度 83%)で、それに続いて「画像異常」あるいは「起立性低血圧」の感度が 93%(特異度 72%)と高かった。

D. 考察

今回の対象において初回評価時に Gilman の診断基準での probable MSA を満たしたのは 72%であった。MRI、自律神経機能検査、排尿障害の指標の感度については、画像異常の感度が 83%と最も高かった。その他の指標は Gilman の診断基準の感度よりも低かった。指標の組み合わせによる評価では、「画像異常あるいは残尿を認めるもの」が感度 97%と最も高く、Gilman 診断基準の感度を大きく上回った。

画像異常 (hot cross bun sign または被殻の異常信号) は早期 MSA において感度が高いことが明らかとなり、特に MSA-C では hot cross bun sign が感度、特異度ともに高かった。MSA-P では被殻の異常信号は感度が高いものの特異度はやや低かった。過去の報告によれば、今回用いた MRI の撮像条件に加えて T2* を用いたり、被殻外側縁の平坦化など他の所見と組み合わせることで感度や特異度を高められる可能性が指摘されている。Gilman の診断基準では、MRI の異常所見は possible MSA の additional feature に位置づけられている。しかしながら、今回の結果は MRI の異常所見が MSA の早期診断に有用であることを示しており、MSA の診断基準においてより上位の項目に位置づける必要性が示唆された。

「残尿 100ml 以上」は早期 MSA において比較的感度が高く、特異度が高かった。Gilman 診断基準での probable MSA には「失禁」が含まれているが、失禁には切迫性、腹圧性、溢流性のものなどがあり、中高年の女性では腹圧性尿失禁はめずらしくない。MSA では切迫性尿失禁がみられるが、臨床では他の失禁と鑑別がしばしば難しい。さらに、MSA でみられる頻尿、切迫尿意、切迫性尿失禁などの蓄尿障害は他の神経疾患でもよくみられる症状であり、特異性が高いとは言えない。一方、MSA では高度な尿の排出障害を呈するのが特徴で、残尿はしばしば 100ml を超えるが、MSA と鑑別が問題となる他の疾患では 100ml を超える残尿は希である (Yamamoto et al. in press)。今回の結果からも、排出障害を客観的に評価でき

る残尿量測定による「100ml 以上の残尿」という所見は MSA の鑑別診断に有用と考えられた。残尿量は残尿エコーを用いることで簡便かつ非侵襲的に測定することができ、MSA の診断基準に取り入れることが望まれる。

Gilman の診断基準では、probable MSA の診断には起立性低血圧または尿失禁のいずれかが必須とされる。今回の検討では、起立性低血圧の感度は 45%、特異度は 78% と比較的高いものの、早期 MSA の診断においての有用性は高いとは言えない。また、 CV_{R-R} 値低下や交感神経性発汗反応消失などの自律神経機能検査の感度は低く、MSA の早期診断に有用とは考えられなかった。

今回の検討では、MSA の早期診断において「hot cross bun sign」あるいは「残尿」の組み合わせは感度 93%、特異度 83% であり、有用性が高いと考えられた。Gilman の診断基準は、基本的には問診および診察所見に基づいて MSA の診断が行われる。これは日本と異なり欧米の診療環境では、種々の検査を行うことが容易ではないことを反映していると考えられるが、早期 MSA の診断精度という点では問題がある。MSA の診断基準という観点からは、MRI の撮像と残尿量測定は、MSA の早期診断において優先度が高いものと思われた。

E. 結論

運動症状発現 2 年以内の早期 MSA において、頭部 MRI と残尿量の測定は MSA の早期診断に有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S: Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *Neurourol Urodyn* 2013 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

神経画像と自律神経機能検査を用いた 多系統萎縮症の早期診断

所属: 千葉大学大学院医学研究院 神経内科
氏名: 桑原 聡

目的: 運動症状発症2年以内に頭部MRIと自律神経機能検査を施行した多系統萎縮症(MSA)患者を後方視的に検討し、発症早期における診断感度向上に有用な指標を探索する。

方法: MSA患者29名の頭部MRI所見(被殻変性所見・hot cross bun sign)、残尿量、起立性低血圧、心電図R-R間隔変動係数(CV_{R-R})、皮膚発汗反応について、初回評価時の感度を算出した。

結果: MSAでは「画像異常」の感度が83%と最も高く、次いで「残尿」が66%、「起立性低血圧」が54%であった。所見の組み合わせによる評価では、診断基準を「画像異常」あるいは「残尿」をみとめるものとする感度97%・特異度72%であった。

運動症状発症2年以内の MSAにおける各指標の感度

診断指標	感度 (%)
画像異常	83
被殻外側のT2WI高信号	14
被殻のT2WI低信号	21
被殻のT1WI高信号	41
hot cross bun sign	48
残尿(残尿100ml以上)	66
起立性低血圧	45
CV_{R-R} 低下	36
皮膚発汗反応消失	43

結論:

運動症状発症2年以内の早期MSAにおいて、頭部MRIと残尿の評価を組み合わせることで診断感度を高めることができる。