

MSA診断に適切な自律神経機能評価

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授

研究要旨

1年以上経過観察を行い最終的に Gilman 基準の probable MSA と診断された MSA 症例における初診時の自律神経機能検査において、probable MSA を満たす症例頻度、ならびに（1）起立性低血圧（OH）基準緩和、（2）残尿測定を加えた場合の診断感度を検討し、早期からの MSA 診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせについて検討を行った。Probable MSA の条件（OH30mmHg、尿失禁または陰萎）を満たす症例は 82 例（70%）であった。「OH30mmHg、尿失禁、陰萎または残尿 100ml 以上」を満たす症例は 96 例（82%）、「OH20mmHg、尿失禁または残尿 100ml 以上」を満たす症例は 102 例（87%）であった。OH 基準を 20mmHg に緩和し、残尿測定を併用することは MSA 診断感度を 70%から 87%まで上昇させ、MSA の早期診断に有用であると考えた。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の診断には自律神経機能の評価が必須である。Gilman らの MSA 診断基準¹⁾における起立性低血圧(OH)の判定は「起立試験の収縮期血圧変化 30mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化 15mmHg 以上 (OH30mmHg)」と厳しい基準であり、上記基準を満たす possible/probable MSA-C は初診時で 32%、全観察期間でも 64%程度にとどまるとの報告がある²⁾。また MSA349 症例の検討では、OH30mmHg を満たす症例は 38%であるが、「起立試験の収縮期血圧変化 20mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化 10mmHg 以上 (OH20mmHg)」を満たす症例は 54%に上昇すると報告されている³⁾。一方、排尿障害（性機能障害をふくむ）は「尿失禁」「陰萎」のみで規定され具体的な数値設定はない。我々は昨年の本研究報告会にて OH 判定基準を OH20mmHg と緩和することと排尿障害判定に残尿測定を併用することで診断感度が上昇することを報告した。

本年度は Gilman 基準の probable MSA を満たしてから 1 年以上の経過観察を行った MSA 症例（gold standard MSA cohort）の初

診時において、Gilman 基準をそのままあては

めた場合の診断感度、および OH 基準を緩める、あるいは残尿測定を加えたときの診断感度を検討し、早期からの MSA 診断に適切な自律神経機能評価項目の組み合わせについて検討を行った。

B. 研究方法

対象は 1998 年から 2016 年の間に当院を受診した 117 例 (MSA-C : MSA-P = 76 : 41 .男 : 女 = 66 : 51、年齢 64±7.2 歳、診断確定 : 発症 2.8±1.3 年)。評価項目は、当院初診時（罹病期間 2.4±1.3 年）に実施した自律神経機能検査における「OH30mmHg」「OH20mmHg」「尿失禁」「陰萎」「残尿エコー（あるいは尿流動態検査）における残尿 100ml 以上」（残尿 100ml 以上）とし、それぞれの感度を算出した。次に Gilman 診断基準の probable MSA を満たす割合を算出し、「OH20mmHg」および「残尿 100ml 以上」を加えることによる診断感度の変化を検討した。

次に「Gilman 基準の probable MSA」と「残尿測定、OH20mmHg を併用した基準」における自律神経障害の出現時期について比較した。

(倫理面への配慮)

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して公表されることがないように配慮し、またプライバシーの保護についても十分に配慮した。

C. 研究結果

OH30mmHgを46例(39%)、OH20mmHgを73例(62%)で認めた。尿失禁を52例(44%)、陰萎を18例(27%)、残尿100ml以上を69例(59%)に認めた。Probable MSAの条件(OH30mmHg、尿失禁または陰萎)を満たす症例は82例(70%)であった。OH30mmHg、尿失禁、陰萎あるいは残尿100ml以上を満たす症例は96例(82%)であり、OH20mmHg、尿失禁あるいは残尿100ml以上を満たす症例は102例(87%)であった(図1)。

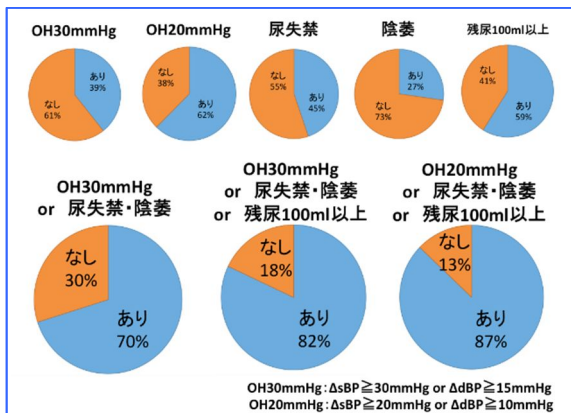


図1：各評価項目における診断感度(上段)と組合せによる感度の変化(下段)

「Gilman 基準の probable MSA」と「OH20mmHgを緩和し、残尿測定を併用した基準」における自律神経障害出現時期は以下の図2に示す。発症1,2,3年目における診断感度が上昇する。

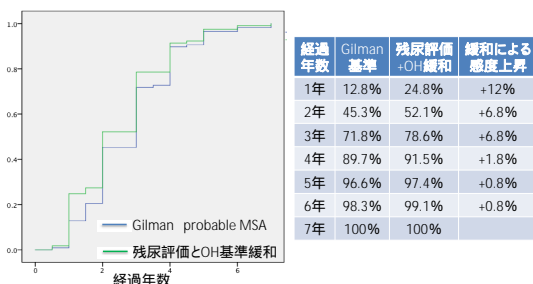


図2：経過年数と自律神経障害出現

D. 考察

Gilman 診断における OH 診断基準を満たす症例は 39%であり、既報告と概ね大きな変化はない。他疾患における OH 診断基準を確

認すると、MSA と同様に重篤な OH をきたす神経変性疾患である pure autonomic failure における OH の診断基準は OH20mmHg が採用されている⁴⁾。また Freeman らにおける OH 診断基準でもやはり基本は OH20mmHg とされ、臥位高血圧が目立つ症例では OH30mmHg とされている⁵⁾。故に OH 基準を 20mmHg に緩めることは検討に値する内容と思われる。

本検討からは Gilman 基準を満たす自律神経障害は、特に発症から 3 年以内では少ないことが考えられる。Watanabe らの MSA230 症例における検討でも発症 2 年の段階で自律神経障害が出現している症例は 57.4%とされ⁶⁾、その頻度は大きくない。本検討による OH 基準緩和と残尿測定の併用による自律神経障害判定は、これまでは難しいと考えられた発症 3 年以内といった MSA の早期診断に有効である可能性がある。

E. 結論

gold standard MSA cohort において、OH 基準を OH20mmHg に緩和し、残尿測定を併用することは MSA 診断感度を 70%から 87%まで高めることができる。自律神経障害の基準を「(1)尿失禁、(2)残尿 > 100ml、(3)OH 20mmHg のいずれか」と規定することで特異度を保ったまま感度を向上することが可能である。

[参考文献]

- 1) Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-6
- 2) Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann, JD. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type. *Cerebellum* 2016; 15: 663-79
- 3) Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lioret, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 554-61
- 4) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1996; 46: 1470.
- 5) Freeman R, et al., Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope

and the postural tachycardia syndrome.
Auton Neurosci, 2011; 161: 46-8.

- 6) Watanabe H, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. Brain 2002; 125:1070-83.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Fuse M, Koga Y, Sakakibara R, Kuwabara S. Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. J Neurol Sci 2017; 381: 230-4
- 2) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H; Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. J

Neurol Sci. 2018;384:30-35

2.学会発表

Yoshitaka Yamanaka, Minako Beppu, Nobuyuki Araki, Akira Katagiri, Yoshikatsu Fujinuma, Tatsuya Yamamoto, Shigeki Hirano, Masato Asahina, Satoshi Kuwabara. Proposal of modified autonomic failure criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. WCN2017. Kyoto, Japan. Sep 16-21 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし