

## 多系統萎縮症の診断における適正な起立性低血圧判定基準の策定

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

### 研究要旨

Gilman らの多系統萎縮症 (MSA) 診断基準における起立性低血圧 (OH) の判定基準 (30mmHg-OH) は、他の神経変性疾患における OH 診断基準 (20mmHg-OH) より厳格であり、MSA の早期診断が難しい原因の一つと考えられる。我々は MSA117 例、および疾患対象集団としてパーキンソン病 (PD) 184 例、および特発性小脳失調症 (IDCA) 13 例を対象とし、初診時における OH 診断基準の精度 (感度・特異度) を検討した。起立試験における 30mmHg-OH を満たす症例は MSA52 例 (44%)、PD29 例 (16%)、IDCA 群 0 例 (0%)、20mmHg-OH を満たす症例は MSA76 例 (65%)、PD51 例 (28%)、IDCA 群 0 例 (0%) であった。PD 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では OH 診断基準を緩和することで SBP における感度は 31% から 51% と大きく上昇する一方で、特異度の低下は 90% から 80% に留まった。IDCA 群を対照群とする MSA 群の ROC 解析では 20mmHg-OH でも特異度 100% であった。MSA では進行期に入ってからではじめて 30mmHg-OH の基準を満たす症例も多く、MSA の OH 基準を 20mmHg-OH に緩和しても PD・IDCA との鑑別には大きな影響は与えないと思われる。MSA 診断における OH 判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えられる。

### A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) の診断において、自律神経機能評価は膀胱直腸障害と心循環系自律神経機能で行う。Gilman らの MSA 診断基準<sup>1)</sup>では、排尿障害 (性機能障害を含む) は「尿失禁」「陰萎」のみで規定され具体的な数値設定がないのに対し、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 (30mmHg-OH)」と厳格な数値化された基準であり、この基準を満たす possible/probable MSA-C は初診時で 32%、全観察期間でも 64% 程度にとどまるとされる<sup>2)</sup>。

ここで他の神経変性疾患における OH 診断基準を確認する。MSA と同様、重篤な OH をきたす神経変性疾患である pure autonomic failure (PAF) における OH 診断基準は「収縮期血圧変化 20mmHg 以上、あるいは拡張期血圧変化

10mmHg 以上 (20mmHg-OH)」である<sup>3)</sup>。また Freeman らにおける OH 診断基準でも基本は 20mmHg-OH とされ、臥位高血圧が目立つ症例でのみ 30mmHg-OH で判断する<sup>4)</sup>。故に MSA 診断基準でも OH 診断基準を 20mmHg-OH に緩めることを検討する価値があると考えられる。

我々は昨年の本研究班にて、最終的に MSA と確定診断した患者において、OH 診断基準を 20mmHg-OH へと緩和し、排尿障害の判定に残尿測定を併用することで、初診時の段階で診断できるかを調査した。結果は、MSA 診断感度は 70% から 87% まで高まり、特に発症 1,2,3 年目における診断感度が上昇することが明らかになった。過去の報告でも 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% にすぎず<sup>5)</sup>、感度はさほど高くない。初診時に probable MSA を満たさな

かった患者は、臨床的には Isolated parkinsonism phase あるいは Isolated cerebella ataxia phase を呈していると考えられる<sup>6)</sup>。

今年度の研究では、Isolated parkinsonism phase における代表的鑑別疾患であるパーキンソン病 (PD) 並びに Isolated cerebella ataxia phase における代表的鑑別疾患である特発性小脳失調症 (IDCA) を疾患対象集団に設定し、最終的に MSA と確定診断した患者の初診時における OH 診断基準の精度 (感度・特異度) を調査した。

また OH の原因の一つに加齢があげられるが、50 歳代では 4.2%、60 歳代では 6.4%、70 歳代では 10.6%、80 歳以上では 18.5% と加齢とともに OH の比率は増加する<sup>7)</sup>。各疾患における年代別感度も合わせて確認した。

## B. 研究方法

対象は 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 (gold standard MSA cohort) 117 例 (MSA-C : MSA-P = 76 : 41 . 男 : 女 = 66 : 51、年齢  $64 \pm 7.2$  歳、診断確定 : 発症  $2.8 \pm 1.3$  年) MDS 診断基準<sup>8)</sup>における probable PD 184 例 (男 : 女 = 91 : 93、年齢  $65 \pm 9.5$  歳) および IDCA 診断基準<sup>9)</sup>における possible または probable IDCA 13 例 (男 : 女 = 5 : 8 . 年齢  $64 \pm 14$  歳)。当院初診時 (MSA 罹病期間  $2.4 \pm 1.3$  年、PD 罹病期間  $2.6 \pm 1.9$  年、IDCA 罹病期間  $5.6 \pm 4.4$  年) に実施した起立試験の結果から、以下の解析を行った。

### 1. 起立試験における血圧低下

### 2. 「30mmHg-OH」「20mmHg-OH」の感度 (年齢別分類も含む)

### 3. MSA 群の ROC 解析 (疾患対照群 : PD・IDCA)

(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

### 1. 起立試験における血圧低下

臥位から立位での体位変化による拡張期変化 ( $\Delta$ SBP) は MSA 群 :  $-22 \pm 21$ mmHg、PD 群 :  $-9.8 \pm 15$ mmHg、IDCA 群 :  $-0.8 \pm 8$ mmHg、収縮期変化 ( $\Delta$ DBP) は MSA 群 :  $-10 \pm 13$ mmHg、PD 群 :  $-2.5 \pm 10$ mmHg、IDCA 群 :  $1.5 \pm 5$ mmHg であった (図 1)。

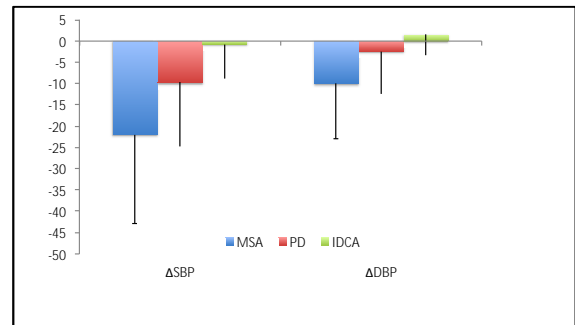


図 1 : 起立試験における血圧変化

### 2. 「30mmHg-OH」「20mmHg-OH」の感度 (年齢別分類も含む)

30mmHg-OH を満たす症例は MSA 52 例 (44%)、PD 29 例 (16%)、IDCA 群 0 例 (0%)、20mmHg-OH を満たす症例は MSA 76 例 (65%)、PD 51 例 (28%)、IDCA 群 0 例 (0%) であった (図 2)。MSA 群、PD 群における OH 比率を年齢別に分類したものを図 3 に示す。

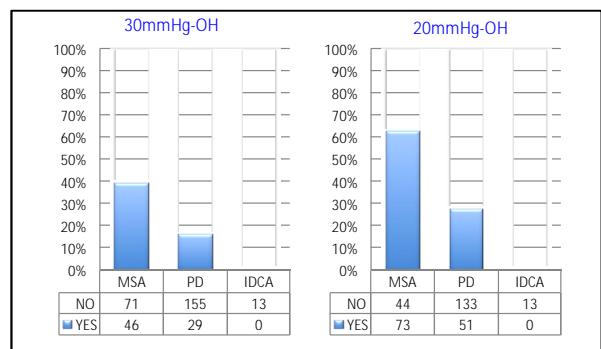


図 2 : 30mmHg-OH・20mmHg-OH 感度

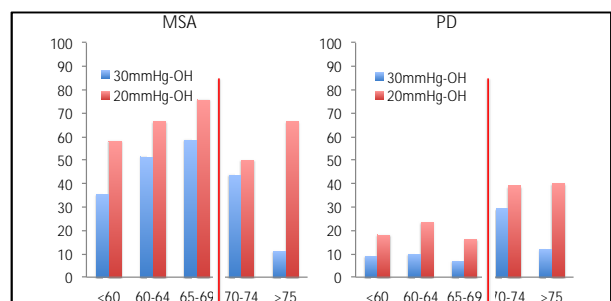


図 3 年齢別における OH 比率

### 3. MSA 群の ROC 解析(疾患対照群:PD・IDCA)

PD 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では、AUC は SBP:0.72、DBP:0.69 であった。

SBP における感度、特異度は 30mmHg-OH では感度 31%、特異度 90%、20mmHg-OH では感度 51%、特異度 80%であった(図 4 左)。ICDA 群を対象群とする MSA 群の ROC 解析では AUC は SBP:0.88、DBP:0.82 であった。SBP における感度、特異度は 30mmHg-OH では感度 31%、特異度 100%、20mmHg-OH では感度 51%、特異度 100%であった(図 4 右)。

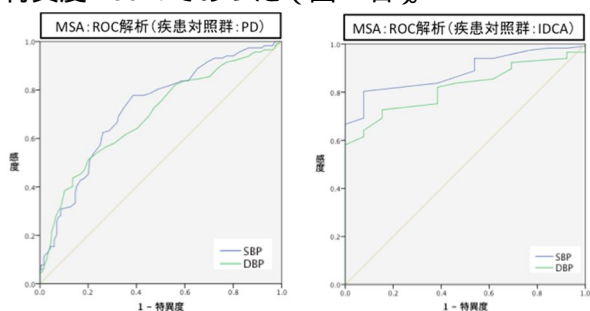


図 4 : MSA 群の ROC 解析

### D. 考察

OH 基準を 30mmHg-OH から 20mmHg-OH に緩和することで、MSA における診断感度は 44%から 65%に増加する。PD でも同様に診断感度は 16%から 28%に増加するが、IDCA では OH 基準を緩和しても OH を満たす症例は存在しなかった ROC 解析では PD 群を対象とした場合でも、OH 診断基準を緩和することで SBP における感度は 31%から 51%と大きく上昇する。一方で、特異度の低下は 90%から 80%に留まった。IDCA 群を対象とした場合は、20mmHg-OH としても特異度 100%を保っていた。

現在の Gilman 診断基準による OH 診断基準は厳しいと考えられ、基準緩和を検討した報告は他にも存在する。Pavy-Le Traon らは MSA349 症例の検討において、30mmHg-OH から 20mmHg-OH への診断基準緩和と、起立性低血圧の判定時間を起立 10 分後まで拡大することが診断感度上昇に有効であることを報告している<sup>10)</sup>。起立 30 秒から 3 分までの起立性低血圧は classical OH、起立 3 分後以降に認める起立性低血圧は delayed OH と定義されるが、classical OH の原因は血管抵抗増加や脈拍増加であるが、delayed OH の原

因は進行する静脈還流量低下と考えられており、その原因は糖尿病や腎障害、心不全等の自律神経障害以外の要素にある可能性がある<sup>11)</sup>。ゆえに、起立性低血圧の判定時間を起立 10 分後まで拡大することは MSA による自律神経障害による血圧低下まで過大に陽性と判断してしまうリスクも避けられないのが問題になる。

PD における OH については、MDS 診断基準では 30mmHg-OH は Red flags に相当する<sup>8)</sup>。一方で、Palma らによる報告では、PD 患者のうち、20mmHg-OH は 50%、30mmHg-OH は 30%に認めている<sup>12)</sup>。前述の通り OH の原因の一つに加齢があるが、この Palma らの報告でも、加齢により OH 比率は増加している<sup>12)</sup>。本研究でも図 3 において赤線で分けたように PD 群では 70 歳以上に OH 比率が高くなる。一方で、MSA 群では 70 歳代よりも 60 歳代までの OH 比率のほうが高い。この結果は PD では加齢による OH の要素が含まれているのに対し、MSA では加齢の要素は少なく、MSA による自律神経障害を反映した OH であることを示しているかもしれない。また、MSA の好発年齢は 50 歳～70 歳であることを合わせて考えると、特に 70 歳以下の MSA 早期診断において、OH 診断基準を緩和する意義は大きいと考える。

今回の検討では ICDA は緩和した OH 基準を満たす症例は存在しなかった。臨床的にも小脳症状を前景とする疾患で顕著な OH を呈する疾患はほとんど無いと考えられることもあり、MSA-C の早期診断には OH 基準緩和が極めて有効であると思われる。

さらに MSA では進行期に入ってから始めて 30mmHg-OH の基準を満たす症例も多いことをあわせて考えると、MSA の OH 基準を 20mmHg-OH に緩和しても PD・IDCA との鑑別には大きな影響はないと考えられる。

### E. 結論

MSA 診断における OH 判定基準の緩和は診断精度を向上させると考えられる。

## [参考文献]

- 1) Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-6
- 2) Lin DJ, et al. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type. *Cerebellum* 2016; 15: 663-79
- 3 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.
- 4 ) 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.
- 5) Watanabe H, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125:1070-83.
- 6) Watanabe H, et al. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. *J Mov Disord* 2018; 11: 107-20
- 7) Finucane C, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation* 2014; 130: 1780-9
- 8) Postuma RB, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-1601
- 9) Yoshida K, et al. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci* 2018; 384: 30-35
- 10) Pavy-Le Traon A, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system

atrophy: a European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 554-61

- 11) Fedorowski A, et al. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 2013; 273: 322-35
- 12) Palma JA, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord* 2015; 30: 639-45

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) 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 Jan 15;384:30-35.
- 2) Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Ota M, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Murata M, Matsuda H, Kuwabara S. MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Mar;48:10-16.

### 2.学会発表

Yoshitaka Yamanaka, Minako Beppu, Nobuyuki Araki, Akira Katagiri, Yoshikatsu Fujinuma, Atsuhiko Sugiyama, Tatsuya Yamamoto, Shigeki Hirano, Satoshi Kuwabara. Proposal of modified autonomic failure criteria for the diagnosis of multiple system atrophy ( second report ) . 第 59 回日本神経学会学術集会 . 札幌 . 2018/5/24 ( 臨床神経学 2018 ; 第 58 巻別冊 : S384 )

## 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