

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と
早期診断における”Hot cross bun” signの有用性

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 **MSA**117 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 **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。**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のはじめて **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た。

また、**MSA** の早期診断基準に重要な検査項目を明らかにするため、**MSA** における”Hot cross bun” sign(**HCB**)と **OH** の出現時期を比較するとともに、**MSA** と **MJD/SCA3** における **HCB** の出現頻度や出現時期を比較し、**HCB** が発症早期においても感度が高く、**OH** よりも早期に出現することを明らかにした。

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。

Isolated parkinsonism phase における代表的な鑑別疾患であるパーキンソン病 (**PD**)、並びに **Isolated cerebella ataxia phase** における代表的な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。

多系統萎縮症(MSA)の診断基準として現在用いられているGilmanのsecond consensus criteriaでは、自律神経障害の一つとして起立性低血圧(OH)の存在が重視されているが、MSAに特徴的な頭部MRI所見の一つである”Hot cross bun”sign(HCB)は診断基準に含まれていない。一方で、OHは必ずしも発症早期にはみられず、HCBの方がOHよりも発症早期には感度が高い可能性がある。また、HCBはMSAのみならず脊髄小脳失調症3型(MJD/SCA3)でも認められうるが、発症早期での出現頻度を比較した報告はなく、出現時期によって疾患特異性があるかどうか十分に検討されていない。MSAにおけるOHとHCBの出現時期を比較するとともに、MSAとSCA3におけるHCBの出現時期を比較した。

B. 研究方法

1 つ目の研究における対象は 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±7.2 歳、診断確定 : 発症 2.8±1.3 年) MDS 診断基準における probable PD 184 例 (男 : 女 = 91 : 93、年齢 65±9.5 歳) および IDCA 診断基準における possible または probable IDCA 13 例 (男 : 女 = 5 : 8、年齢 64±14 歳)。当院初診時 (MSA 罹病期間 2.4±1.3 年、PD 罹病期間 2.6±1.9 年、IDCA 罹病期間 5.6±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)

2 つ目の研究では、Gilman の診断基準で proba-

ble と診断された MSA 80 名 (MSA-C 41 名、MSA-P 39 名) と SCA3 24 名を対象とし、1.5T の MRI 装置で撮像した頭部 MRI の T2 強調画像を評価した。橋の異常信号を grade 0 ; 信号変化なし、grade 1 ; 縦の高信号あり、grade 2 ; 十字の高信号ありに分類し、grade 1 あるいは grade 2 を HCB 陽性とした。また、MSA 80 名において、head-tilt 試験における OH (収縮期血圧 30mmHg または拡張期血圧 15mmHg 以上の低下) と HCB の出現時期を Kaplan-Meier curve を用いて比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しても細心の留意を行っている。

C. 研究結果

1 つ目の研究の結果は以下のようである。

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

30mmHg-OH を満たす症例は MSA 52 例 (44%)、PD 29 例 (16%)、IDCA 0 例 (0%)、20mmHg-OH を満たす症例は MSA 76 例 (65%)、PD 51 例 (28%)、IDCA 0 例 (0%) であった。

PD 群を対照群とする MSA 群の ROC 解析では、AUC は Δ SBP : 0.72、 Δ DBP : 0.69 であった。 Δ 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。IDCA 群を対照群とする MSA 群の R

OC解析ではAUCは Δ SBP: **0.88**、 Δ DBP:0.82であった。 Δ 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。

2つ目の研究の結果は以下のようである。

発症2年以内に頭部MRIを撮像した症例において、**HCB**は**MSA-C**の**24**例中**21**例(**87.5%**)に認められ、**MJD/SCA3**の**4**例中**2**例(**50.0%**)に認められた。発症3年以内に撮像した症例において、**grade 2**の**HCB**は**MSA-C**の**36**例中**22**例(**61.1%**)に認めたが、**SCA3**では**1**例も認めなかった。**OH**は発症2年以内に検査施行した**MSA-C**の**25**例中**15**例(**60.0%**)に認められ、**Kaplan-Meier curve**では**MSA-C**において**HCB**の方が**OH**よりも有意に早期に認められた(**p=0.022**)。

D. 考察

1つ目の研究の考察は以下のようである。

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** 群を対照群とした場合でも、**OH** 診断基準を緩和することで Δ 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。

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。

2つ目の研究の考察は以下のようである。

MSA-Cにおいて**HCB**は発症2年以内の早期でも感度が高い所見であり、**OH**よりも早期に出現する。発症3年以内と早期に出現する**grade2**の**HCB**は**MSA-C**と**MJD/SCA3**の鑑別において、**MSA-C**に特異的な所見である。

E. 結論

1.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。

2.HCBは**MSA-C**の発症早期診断において有用な所見であり、診断基準に含むことが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Yamanaka Y, Sugiyama A, Hirano S, Uchiyama T, Asahina M, Sakakibara R, Kuwabara S. The severity of motor dysfunctions and urinary dysfunction is not correlated in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2019;400:25-29.
- 2) Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S. Exploring the frequency and clinical background of the

"zebra sign" in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy. J Neurol Sci. 2019;401:90-94.

- 3) Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Fujii H, Maikusa N, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Koide K, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S. Quantifying iron deposition in the cerebellar subtype of multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 6 by quantitative susceptibility mapping. J Neurol Sci. 2019;407:116525.

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