

【要約】

The usefulness of autonomic items  
in the new diagnostic criteria  
for multiple system atrophy

(多系統萎縮症の新診断基準の  
自律神経項目の有用性 )

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：桑原 聡教授)

大谷 智子

## Introduction

多系統萎縮症 (MSA) は、パーキンソニズム、小脳失調症、自律神経症状を呈する進行性の神経変性疾患である。現在のところ、多系統萎縮症に対する根治的治療法はなく、声帯開大不全などによる突然死の頻度も高いことから、感度・特異度の高い診断法の早急な確立が望まれている。MSA の診断には、2008 年に発表された Gilman 診断基準が用いられてきたが、病初期における診断感度の低さや、類似疾患との鑑別の難しさが問題点として挙げられていた。2022 年に Movement Disorder Society(MDS)により新たな診断基準が提唱された。OH の項目については、Gilman 基準ではヘッドアップティルトテスト (HUT) 中に立位後 3 分以内に収縮期血圧 (SBP) /拡張期血圧 (DBP) が 30/15mmHg 以上低下することが必要であったが、新診断基準では SBP/DBP が 20/10mmHg 以上低下と緩和し、立位 3 分後から 10 分以内に起こる Delayed OH も含まれるようになった。一方、一方、 $\Delta$  心拍数(HR)/ $\Delta$ SBP 比を満たす神経原性起立性であることが必要になった。今回、Gilman 診断基準を満たし、probable MSA と確定診断された 107 人の患者を後方視的に評価し、MDS 基準によって OH 基準の感度がどのように変化するかを調べた。一方、OH の判定基準を緩和することで、パーキンソン病 (PD)、レビー小体型認知症 (DLB)、純粋自律神経失調症 (PAF) を含むレビー小体病 (LBD) と MSA の鑑別がより困難になるという仮説を立てた。PAF では、HUT 試験において、仰臥位に戻った後に SBP がベースラインより 15mmHg 以上上昇する (SBP オーバーシュート) オーバーシュートの割合が高いことが報告されている。この点が MSA と LBD の鑑別に有用な可能性を検討した。

## Methods

1998 年から 2022 年までに千葉大学医学部附属病院を受診した MSA と診断され、HUT 試験を受けた患者 107 人の臨床記録と神経生理学的記録を後方視的に検討した。排尿後の残尿量は、排尿後少なくとも 3 回エコーで測定した残尿量の最大値とした。検査時に「possible MSA」以上の Gilman 診断基準を満たし、その後経過中に「probable MSA」以上の基準を満たした場合に「MSA」と診断した。比較対象は、2002 年から 2022 年までに千葉大学医学部附属病院を受診し、HUT を受けた PD 患者 223 人、DLB 患者 89 人、PAF 患者 32 人である。PD 患者はすべて MDS 基準を満たし、DLB 患者は 2017 年の DLB の臨床診断基準の「possible」または「probable」の基準を満たした。PAF 患者は、米国自律神経学会と米国神経学会のコンセンサス委員会の診断基準を満たした。臨床背景、評価時の年齢、性別、罹病期間、HUT 試験の結果を記録した。HUT 試験は、24°C の静かな室内で行われた。まず、患者は検査台に横たわり、5 分間安静にした。血圧計を装着し、SBP、DBP、心拍数 (HR) を測定した後、検査台を 70 度まで頭上傾斜させた。SBP、DBP、HR を 1 分間隔で 10 分間測定した。失神が見られた場合は、その時点で検査を中止した。その後、患者を仰臥位に戻し、SBP、DBP、HR を 1 分間隔で 3 分間測定し、SBP オーバーシュートを評価した。安静時の SBP、DBP、HR をそれぞれ「preSBP」、「preDBP」、「preHR」と定義した。傾斜 3 分以内の最低 SBP、DBP、HR をそれぞれ「t3SBP」、「t3DBP」、「t3HR」と定義した。傾斜後 10 分以内の SBP、DBP、

HR の最低値をそれぞれ「t10SBP」、「t10DBP」、「t10HR」と定義した。仰臥位に戻った後の最大の SBP を「postSBP」と定義し、オーバーシュートは HUT 試験で「postSBP」・「preSBP」 $\geq 15$  の場合と定義した。遅延 OH は、傾斜後 3~10 分間に SBP/DBP が 20/10mmHg 以上低下した場合と定義した。Gilman 診断基準の「probable MSA」の OH は「preSBP-t3SBP $\geq 30$ mmHg」または「preDBP-t3DBP $\geq 15$ mmHg」と定義された。MDS 診断基準の「clinically probable MSA」と「clinically established MSA」の OH は「preSBP-t10SBP $\geq 20$ mmHg」または「preDBP-t10DBP $\geq 10$ mmHg」かつ「t10HR-preHR / preSBP-t10SBP < 0.5」、「preSBP-t3SBP $\geq 20$ mmHg」または「preDBP-t3DBP $\geq 10$ mmHg」、「t10HR-preHR / preSBP-t10SBP < 0.5」とした。書式変更自律神経機能については、Gilman 診断基準の「probable MSA」は、OH または尿失禁、勃起不全であった。MDS 診断基準の「clinically probable MSA」は、10 分以内の nOH、排尿後の残尿、尿失禁であった。「clinically established MSA」は、3 分以内の nOH、排尿後の残尿が 100ml を超える、または尿失禁と定義された。MSA 患者において、診断基準ごとに OH、排尿障害、自律神経機能障害を満たす割合を調べた。また、MSA を MSA-P と MSA-C に分類した場合、診断基準ごとに OH と自律神経機能障害を満たす割合を調べた。PD、DLB、PAF については、診断基準ごとの OH 項目の充足割合を検討した。PD、DLB、PAF における nOH の割合を MSA の割合と比較した。また、PD、DLB、PAF では、神経原性のない遅発性 OH の割合と遅発性 nOH の割合も MSA と比較した。HUT 試験における SBP オーバーシュートの各疾患の割合は、MSA と比較した。データは平均値（標準偏差；SD）で示した。各診断基準について OH、nOH、自律神経項目の充足率を比較する際の統計解析には McNemar 検定を用いた。各疾患間の比率を比較する場合は、フィッシャーの正確検定を用いた。それ以外の場合、2 群の比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。

## Results

MSA は 107 例（女性 47 例、男性 60 例、平均年齢 64.0 $\pm$ 7.0 歳（平均 $\pm$ SD）、罹病期間 2.3 $\pm$ 1.3 年）、MSA-C は 68 例、MSA-P は 39 例であった。PD は 223 例（女性 109 例、男性 114 例、平均年齢 64.8 $\pm$ 9.1 歳、2.3 $\pm$ 1.3 年）、DLB は 89 例（女性 27 例、男性 62 例、平均年齢 75.9 $\pm$ 6.4 歳、罹病期間 2.7 $\pm$ 2.4 年）、PAF は 32 例（女性 8 例、男性 24 例、平均年齢 73.8 $\pm$ 9.0 歳、罹病期間 3.3 $\pm$ 2.7 年）であった。PD の罹病期間は MSA、DLB、PAF に比べ有意に長かった（ $p < 0.01$ ）。DLB および PAF 患者の年齢は MSA 患者より有意に高かった（いずれも  $p < 0.001$ ）。初回検査時に MSA であった患者のうち、39.3%が Gilman 基準による「probable MSA」の OH 基準を満たし、64.5%が MDS 基準による「clinically probable MSA」の OH 基準を満たし、50.5%が Gilman 基準による「probable MSA」の OH 基準を満たした。検出可能な OH の割合は、Gilman 基準から MDS 基準の「clinically probable MSA」に切り替えると有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。MDS 診断基準による「clinically probable MSA」の OH 基準を満たす割合は、MSA-C が 70.6%、MSA-P が 74.4%で、有意差はなかった。残尿を伴う「臨床的に MSA の可能性が高い」という Gilman 診断基準を満たす

MSA 患者の割合は 69.2%であったが、残尿を伴う「clinically probable MSA」を満たす割合は、Gilman 基準から MDS 診断基準にすることで有意な増加を示した ( $p<0.01$ )。MSA 患者のうち、90.7%が Gilman 診断基準による「probable MSA」の自律神経学的基準を満たし、96.3%が MDS 診断基準の「clinically probable MSA」の自律神経学的基準を満たした。このことは、MDS 診断基準を用いた場合、自律神経機能の感度が高くなる傾向を示した ( $p=0.0578$ )。MDS 診断基準に従って「clinically probable MSA」の自律神経基準を満たす患者の割合は、MSA-C で 97.1%、MSA-P で 94.9% であり、有意差は認められなかった。Gilman 診断基準による「probable MSA」のという OH 基準を満たす患者の割合は、PD で 39.3%、DLB で 49.4%、PAF で 90.6%であった。MDS 診断基準の「clinically probable MSA」の OH 基準は、PD 患者の 39.0%、DLB 患者の 67.4%、PAF 患者の 87.5%が満たした。MDS 診断基準における「clinically established MSA」の OH 基準を満たす患者の割合は、PD で 28.7%、DLB で 57.3%、PAF で 78.1%であった。Gilman から MDS 診断基準に切り替えた場合、PD と DLB では偽陽性率が有意に上昇した ( $p<0.001$ )。

MDS 診断基準を用いた場合、OH のうち nOH の割合は MSA で 79.4%、PD で 66.7%、DLB で 85.0%、PAF で 83.3%であり、いずれも MSA と有意差はなかった。神経原性を必須としない Delayed OH は MSA の 8.4%、PD の 6.3%、DLB の 5.6%、PAF の 3.1%に認められ、Delayed nOH は MSA の 14.0%、PD の 10.3%、DLB の 10.1%、PAF の 9.4%に認められた。これらの疾患間に有意差はなかった。

SBP オーバーシュートを呈した患者の割合は、MSA で 6.5%、PD で 12.6%、DLB で 21.3%、PAF で 28.1%であった。MSA と PD ではオーバーシュートの頻度に有意差はなかったが、MSA と DLB、MSA と PAF では頻度に有意差があった (それぞれ  $p=0.002$ 、 $p<0.001$ )。

## Discussion

本研究では、Gilman 診断基準から MDS 診断基準に切り替えたところ、OH と排尿障害の感度がともに有意に上昇した。自律神経機能検査の感度も有意に上昇した。一方、MDS 診断基準の OH 基準は PD と DLB の偽陽性率を高めることも判明した。MSA はさまざまな排尿障害を伴うが、新しい診断基準では、排尿後の残尿量が 100ml 以上の臨床的に確立された MSA と、すべてのカテゴリーにおいて原因不明の切迫性尿失禁という新しいカテゴリーが追加された。排尿障害に関しては、新診断基準が Gilman 基準よりも詳細な基準を要求しているにもかかわらず、新基準の感度は低下せず、Gilman 基準で 79.4%、MDS 基準で 87.9%であった。これは、MSA 患者では排尿後の残尿量が 100ml を超えることが多いためと考えられる。MSA 患者では、起立性低血圧の患者よりも排尿困難の頻度が高く、重症であることが知られている。

MSA は MSA-C と MSA-P に分類される。本研究では、MDS 診断基準における OH の感度は、MSA-C で 70.6%、MSA-P で 74.4%であり、有意差はなかった。自律神経機能障害の感度も有意差はなく、それぞれ 97.1%と 94.9%であった。より多くの症例を用いたさらなる研究が必要である。

MDS 診断基準における OH の定義は、30/15mmHg から 20/10mmHg に緩和されたが、神経原性の

ものでなければならない。また、立位で 10 分以内の遅発性 OH も認められるようになった。この研究では、OH の診断感度は Gilman 基準の 39.3% から MDS 基準の 64.5% に有意に増加したが、PAF の診断基準が 20/10mmHg の低下であることを考慮すると、これはまだやや厳しい値である。一方、PAF における起立性低血圧の程度は、MSA と同程度か、MSA よりもやや重度であることが報告されている。したがって、PAF 患者が Gilman 診断基準における OH 基準を満たす可能性はある。実際、この研究では PAF 患者の 87.5% が Gilman 診断基準における OH 基準を満たしていた。PD と DLB では、Gilman 基準から MDS 診断基準に切り替えることで、OH の基準を満たす患者の割合が有意に増加する。DLB における起立性低血圧は MSA と同程度であり、HR の変化は小さいことを考えると、DLB において OH 診断基準を満たす患者の割合が増加することは驚くべきことではない。PD 患者における OH の HR 変化も、早期には節後交感神経脱神経が影響しているため、小さい。さらに、OH の原因の一つとして加齢が指摘されているが、本研究では DLB と PAF 患者の年齢層が高いことが結果に影響している可能性がある。MDS の診断基準に加えられている Delayed nOH については、各疾患で頻度に差はなく、MSA と LBD の鑑別には有効ではなかった。遅発性 OH が有効であった点としては、OH に神経原性を要求することで、3 分以内の OH が少なくなったが、遅発性 OH の基準を加えることで 3 分以内の OH を拾い上げることができたため、感度を維持することができた。

MSA と PD、DLB、PAF などの LBD を OH だけで鑑別することは困難である。MSA では SBP オーバーシュートの頻度が PAF よりも低いことが報告されている。朝比奈らは、PAF における SBP オーバーシュートの機序として、アドレナリン作動性および圧受容器知覚過敏と、神経節後障害によるノルアドレナリンクリアランスの低下が関与している可能性を示唆した。PD/DLB は、血漿ノルアドレナリン (NA) の基礎値は正常値と有意差はないが、起立後の NA がしばしば低値のパターンを示すという点で、PAF と同様のガングリオン後障害パターンである。病理学的には、PAF の病変は主に神経節後部にあることが知られている。本研究で SBP のオーバーシュートが PD と DLB でも観察された機序は、PAF で考えられた機序と類似している可能性がある。自律神経機能障害の程度の違いが、LBD における SBP オーバーシュートの頻度の違いに反映されているのかもしれない。本研究では、MSA のオーバーシュートの頻度は、DLB や PAF のそれよりも有意に低かった。したがって、SBP オーバーシュートは MSA と LBD の鑑別に使用できる可能性がある。MDS 診断基準は、初回評価時の OH と排尿障害の感度を高めるが、他のシヌクレインパチーに対する偽陽性率も高める。仰臥位に戻った後のオーバーシュートの評価が、これらの疾患の鑑別に有用であることが示唆される。