

主論文の要旨

**Hyposmia and cardiovascular dysautonomia
correlatively appear in early-stage Parkinson's disease**

（ パーキンソン病では早期から嗅覚障害と
心血管系自律神経障害が並行して出現する ）

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

（指導：祖父江 元 教授）

水谷 泰彰

【緒言】

近年パーキンソン病（PD）は寡動、振戦、姿勢反射障害などの運動症状以外に嗅覚障害、自律神経障害、認知機能障害といった非運動症状が QOL や予後などに影響すると考えられている。中でも嗅覚障害は運動症状に先行して出現することが知られており、嗅覚障害と他の非運動症状との関連性は PD の自然歴や早期診断を考える上で重要と考えられることから、本研究では嗅覚障害と心血管系自律神経障害との関連について検討した。PD 発症早期の段階ですでに ^{123}I -metaiodobenzylguanidine（MIBG）心筋シンチの取り込み低下や病理学的レベルで心臓交感神経障害を認めるという既報告があるものの、心血管系自律神経障害の出現時期や嗅覚障害との関連性は明らかとなっていない。

今回発症早期段階の PD 患者を対象に心血管系自律神経検査、嗅覚検査を行い、それらの関連性を検討した。

【対象および方法】

対象

PD 患者は 23 例（男性 12 例、女性 11 例）で嗅覚障害をきたす鼻疾患、認知機能障害のある例は除外した。運動症状は Hoehn&Yahr (H&Y) 重症度分類、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III で、認知機能は Mini-Mental State Examination (MMSE) で評価した。対象全員に事前に検査内容を十分に説明し了承を得た。全ての患者は朝から絶食とし、心血管系に影響しうる内服に関しては検査前 12 時間以上中止した。

心血管系自律神経機能検査

心電図 RR 間隔 (CVR-R) を通常呼吸時および深呼吸時で施行した。また Valsalva 負荷試験を行い I~IV 相を同定し、III 相から baseline の血圧に戻るまでの時間および IV 相での血圧の overshoot の大きさを測定した。その後、tilt-bed で仰臥位から 60° ティルトした際の血圧低下度、ノルアドレナリンを $3\mu\text{g}/\text{分} \cdot 3$ 分間で静注した際の血圧上昇度、ドブタミンを $4\gamma \cdot 5$ 分間で静注した際の血圧上昇度を測定した。また MIBG 心筋シンチも施行し、心縦隔比 (heart-to-mediastinal uptake ratio, H/M) を用いて評価した。

嗅覚検査

嗅覚識別能の評価として Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J、第一薬品産業) を使用した。これは日本人になじみのあるにおいを 12 種類についてそれぞれ 4 つの選択肢から正解を求めるもので、正解数で評価した。

データ解析

値は平均値 \pm SD で表記した。OSIT-J スコアと各種自律神経機能検査のパラメータおよび各種臨床スコアとの関連にはスピアマン順位相関を用いた。解析には JMP (version7) を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

臨床的特徴

平均年齢は 62.1 ± 8.3 歳で、平均罹病期間は 12.7 ± 5.2 月、H&Y 重症度は 1.5 ± 0.6 、UPDRS part III は 11.6 ± 6.5 、MMSE は 28.3 ± 1.7 であった（表）。OSIT-J スコアは 4.7 ± 2.4 であった。これらの各種臨床スコアは早期の PD 患者における既報告と一致する結果であり、発症 2 年以内の早期の PD 患者として平均的な群であると考えられた。

OSIT-J スコアと心血管系自律神経機能障害との関連

OSIT-J スコアはノルアドレナリン負荷時の血圧上昇度 ($r = 0.75, p < 0.0001, n = 21$)、ドブタミン負荷時の血圧上昇度 ($r = 0.57, p = 0.0087, n = 20$)、心臓 MIBG H/M 比 ($r = 0.42, p = 0.049, n = 23$) と有意な相関を示した（図 1 A,B,C）。Tilt 時に起立性低血圧を呈した患者は一人のみで、OSIT-J スコアは tilt 時の血圧低下度と有意な相関を認めなかった ($p = 0.60$, 図 1 D)。また OSIT-J スコアは通常呼吸時の CVR-R とは有意な相関を認めなかった ($p = 0.30, n = 20$)。しかし深呼吸時の CVR-R とは有意ではないものの相関する傾向 ($r = 0.43, p = 0.11, n = 15$) を認めた（図 2）。さらに、OSIT-J スコアは Valsalva 負荷における III 相から baseline の血圧に戻るまでの時間 ($r = 0.54, p = 0.037, n = 15$) および IV 相での血圧の overshoot の大きさ ($r = 0.67, p = 0.0016, n = 20$) との間に有意な相関を認めた（図 3）。OSIT-J スコアは各種臨床スコア（H&Y 重症度、UPDRS part III、MMSE）との間には有意な相関を認めなかった。

【考察】

この研究は早期 PD 患者において心血管系自律神経障害と嗅覚障害の関連について詳細に評価した初めての報告である。PD 発症早期の段階で OSIT-J スコアが心臓 MIBG シンチの取り込みと同様にノルアドレナリン負荷時の血圧上昇度、ドブタミン負荷時の血圧上昇度と相関を認めたことから、既報告よりも早期の段階において嗅覚系と広範囲な交感神経系の心血管系自律神経機能が相関的に障害を受けていることが判明した。

嗅覚障害は PD の運動症状発症前から出現することが報告されている。病理学的にも Braak らは、PD 患者の脳領域で Lewy 小体病理は延髄背側や嗅核から始まり、病気の進行とともに下部脳幹を上行し、脳皮質に至ることを報告している。心血管系自律神経障害については、パーキンソン病の前段階と考えられる incidental Lewy body disease (ILBD) の剖検例で心臓自律神経系や脊髄交感神経節などの末梢自律神経系に Lewy 小体病理が存在することが報告されており、我々のデータから広範な心血管系の交感神経系と嗅覚系の障害が PD の運動症状発症前から並行して出現してくる可能性が示唆された。

今回 OSIT-J スコアは tilt 時の血圧低下とは相関を認めなかった。これは起立時低血圧が多因子的な要素を反映しているためと考えられた。しかし、嗅覚障害のある PD 患者では Valsalva 負荷時に異常反応を呈した。III 相から baseline の血圧に戻るまでの

時間はアドレナリン性障害の重症度を反映するとされ、IV相での血圧の overshoot の大きさは交感神経系の心血管系自律神経機能を反映するとされる。これらと OSIT-J スコアが相関したことでまた、嗅覚障害と同様に潜在的な交感神経系の心血管系自律神経障害が PD の早期段階で存在することが示唆された。

有意ではないものの、深呼吸時の CVR-R は OSIT-J スコアと相関する傾向を示した。早期 PD において心血管系の副交感神経系は交感神経系と並行して障害されるという既報告もあり、この研究での有意性の欠如は症例数が少ないことも一因と考えられた。

【結語】

PD において心血管系自律神経機能障害の出現進展様式および嗅覚障害出現との関連性はこれまで明らかではなかったが、今回発症早期の段階から広範囲な交感神経系の心血管系自律神経障害が嗅覚障害と並行して存在していることが判明し、運動症状発症前の段階から両者が並行して出現進展する可能性が示唆された。