

主論文の要旨

Association of orthostatic blood pressure with the symptoms of orthostatic hypotension and cognitive impairment in patients with multiple system atrophy

〔多系統萎縮症患者における起立時の血圧と起立性低血圧症状、
認知機能障害との関係〕

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

(指導：勝野 雅央 教授)

上田 美紀

【緒言】

多系統萎縮症 (MSA) はパーキンソニズム、小脳症状、自律神経障害、錐体路障害が特徴の神経変性疾患である。パーキンソン病 (PD)、MSA といった神経変性疾患ではしばしば起立性低血圧 (OH) を合併するが、必ずしもめまい、意識消失、眼前暗黒感といった OH 症状を呈するわけではない。PD では 30-60% の患者に OH がみられ、OH 症状は起立時の平均血圧 (MBP) <75mmHg と関連するとされる。また、OH を呈する PD では認知機能障害や深部白質病変を呈しやすいとされている。一方、MSA では認知機能障害は主に前頭葉機能や前頭葉萎縮との関係が報告されているが、OH が認知機能や白質病変へ及ぼす影響についてはよく知られていない。本研究では、MSA において、起立時の血圧、血圧低下が OH 症状や認知機能、白質病変に与える影響を検討した。

【方法】

対象

Consensus criteria による probable MSA 患者 32 例 (男性 21 例、女性 12 例、65.6±8.6 歳、小脳運動失調主体の MSA-C20 例、パーキンソニズム主体の MSA-P12 例) にヘッドアップティルト試験を行った。年齢、性別の同様な 15 例の健康な成人 (男性 9 例、女性 6 例、65.6±11.9 歳) をコントロールとした。

臨床評価

OH は安静臥位 15 分での血圧とティルト時 60°3 分での血圧差が収縮期血圧 (SBP) 20mmHg 以上、拡張期血圧 (DBP) 10mmHg 以上の低下と定義した。

OH 症状は 60°3 分の時点で Orthostatic Hypotension Questionnaire を用いて評価した。めまい、もうろう状態、視力障害、肩や後頸部痛といった Orthostatic Hypotension Questionnaire の 1、2、6 に該当するものを OH 症状ありとした。ヘッドアップティルト試験後、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) による認知機能評価を行った。

白質病変の評価は頭部単純 MRI をヘッドアップティルト試験の 2 週間前後の間に施行し、Fazekas score を用いて T2 強調画像での深部白質病変や、脳室周囲白質病変を 0 から 3 で評価した。

データ解析

MSA とコントロールとの比較は対応のない t 検定、OH や OH 症状の有無による比較はカイ二乗検定、血圧と個々の臨床項目との関係性を調べるためにピアソンの相関分析や回帰分析、OH 症状、認知機能、白質病変の因子を調べるために多変量解析を行った。SPSS (version 23) を解析に使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

OH、OH 症状とヘッドアップティルト時の血圧

表 1 に患者背景やヘッドアップティルト試験の結果を示す。60°3 分での血圧は MSA

とコントロールで大差なかったが、血圧低下はコントロールよりも MSA で有意に大きかった。MSA では 32 例中 17 例 (53.1%) で OH を呈していたが、コントロールでは OH は一例も認めなかった。MSA 9 例で OH 症状がみられ、その内 8 例では OH を認めていた。OH 症状がなかった MSA は 23 例でその内 9 例では OH を認めた。コントロールでは OH 症状のある者は認めなかった。

OH 症状の有無で 60°3 分での血圧、血圧変化を比較すると、OH 症状のある群では症状のない群に比べて 60°ティルトで MBP はより高度に低下し、60°での MBP もより低値であった (Δ MBP : -24.6 vs -6.0mmHg, $p < 0.005$, 60°MBP : 76.1 vs 91.0mmHg, $p < 0.05$)。年齢、罹患機関、MSA-P か MSA-C かの病型、ティルト時の血圧、または血圧変化、脳室周囲の白質病変、深部白質病変のうち、OH 症状と関連していたのは 60°の時の血圧のみであった。OH 症状は 60°ティルトでの MBP < 80mmHg の時に多くみられた (感度 67%、特異度 91%)。

認知機能障害の予測因子

MMSE は年齢 ($r = -0.41$, $p = 0.01$) や 60°ティルトでの MBP ($r = 0.36$, $p = 0.04$) と相関していたが、0°の MBP ($r = 0.20$, $p = 0.25$) や 60°での MBP 変化 ($r = -0.04$, $p = 0.41$) とは関連していなかった。FAB や MOCA-J は 60°ティルト時の血圧や血圧変化と関係はなかった。回帰直線から、60°での MBP 80mmHg 以下の時、MMSE 26 以下となりやすいことが分かった。

白質病変の予測因子

MSA とコントロールで脳室周囲の白質病変や深部白質病変の Fazekas score に違いはなく、脳室周囲の白質病変や深部白質病変の Fazekas score は MSA においては OH の有無 (0.94 vs 1.00, $p = 0.83$, 1.82 vs 1.60, $p = 0.52$) や OH 症状の有無 (1.00 vs 0.95, $p = 0.88$, 1.78 vs 1.70, $p = 0.83$) で違いはなかった。白質病変は 0°の MBP やティルト 60°での MBP や MBP 変化とも関連は認めなかった。多変量解析から年齢が脳室周囲の白質病変や深部白質病変の唯一の予測因子であることが分かった。

【考察】

今回の研究により、MSA では起立時の血圧変化の程度よりも起立時の血圧低値それ自体が OH 症状をもたらすことが分かった。PD では OH 症状は起立時の MBP 75mmHg 以下と関係があると報告されている。今回の結果から MSA では、60°ティルト時の MBP 80mmHg 以下の時に OH 症状を呈することが多いことが判明した。更に、MMSE 26 点以下は 60°ティルトでの MBP と相関関係がみられ、回帰直線により 60°ティルト時の MBP 80mmHg 以下が MSA での認知機能低下の危険因子となることが分かった。MSA 患者において認知機能低下を来さないためには、起立時の OH 症状の有無に注意を払うことが重要である。

白質病変は 60°ティルトでの血圧変化とも血圧自体とも関係していなかった。OH のある PD では認知機能低下や白質病変が進行するとされるが、真に相関しているのか、どのように関わっているのかについては解明されていない。MSA での白質病変は希突

起膠細胞のグリア細胞質封入体を反映しているともされるが、その成因ははっきりとは分かっておらず、起立時の血圧低値や脳の血流低下が白質の変性に関与している可能性もあり、更なる研究が必要である。

【結論】

MSA では起立時 MBP が 80mmHg 以下に低下するとめまいなどの OH 症状を呈し、また認知機能低下の危険性がある。OH 症状を注意深く観察することは血圧や認知機能障害の管理に重要である。