

主論文の要旨

**Impaired peripheral vasoconstrictor response to
orthostatic stress in patients with multiple system atrophy**

〔 多系統萎縮症患者における起立時の末梢血管収縮反応の障害 〕

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：勝野 雅央 教授)

鈴木 淳一郎

【緒言】

多系統萎縮症 (MSA)は運動障害と自律神経障害をみとめる神経変性疾患である。起立性低血圧は MSA の主要な自律神経症状の一つであり、診断基準に含まれている重要な症状である。しかし MSA における起立性低血圧の合併率は、41%から 88%とされ起立性低血圧を合併していない例も少なくない。健常人においては起立時に末梢血管が収縮し血圧低下を来たさないが、MSA では脊髄中間質外側核や迷走神経背側核などの中枢自律神経系に強い変性を見とめるため、起立時の末梢血管の収縮不全を来たすことが起立性低血圧の要因の 1 つと想定されている。しかしながら MSA 患者において起立時の末梢血管収縮不全がどのように病態形成に関わっているかは不明である。

今回、多数例の MSA 患者において head-up tilt 試験での末梢血管抵抗、心拍出量の変化を観察し、起立性低血圧との関連を分析した。また小脳症状が優位となる MSA (MSA-C)とパーキンソニズムが優位となる MSA (MSA-P)を比較検討した。さらに起立時に末梢血管の収縮不全がある MSA 患者に少量のノルアドレナリン負荷を行い、tilt 時の末梢血管抵抗、心拍出量の反応を調べ、起立性低血圧が改善するかを検討した。

【対象および方法】

MSA 患者 82 例 (MSA-C 47 例, MSA-P 35 例)、検査施行時の平均年齢は MSA-C が 60.6 ± 7.9 歳, MSA-P が 61.9 ± 6.6 歳、平均罹病期間は MSA-C が 2.1 ± 1.3 年, MSA-P が 2.6 ± 1.4 年、年齢と性別をマッチさせた control 28 例 (平均年齢 60.6 ± 11.2 歳)に head-up tilt 試験を施行し、血圧、脈拍、全末梢血管抵抗、1 回拍出量、心拍出量を測定した (Table.1)。心血管系に作用する薬剤は試験の 12 時間前から中止した。Head-up tilt 試験は夜間絶食で朝の 9 時から $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ に温度調節をした部屋で行った。安静臥位を 5 分以上とったあと、 20° を 5 分、 40° を 5 分、 60° を 5 分と段階的に角度を上げ、その後臥位に戻し 3 分間観察した。 60° tilt の 5 分後に収縮期血圧が 20 mmHg、または拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下した例を、起立性低血圧陽性とした。心血管系のパラメーターの測定はインピーダンス法 (Task Force® Monitor, CNSsystems, Graz, Austria)を用い、 60° tilt 時の全末梢血管抵抗が安静臥位での全末梢血管抵抗より減少した例を末梢血管収縮不全のある例とした。また起立時に末梢血管収縮不全があり、起立性低血圧のある MSA 患者 5 名に安静臥位で $3\mu\text{g}/\text{min}$ でノルアドレナリンを 3 分間投与し、その後 60° に head-up tilt を行い $3\mu\text{g}/\text{min}$ でノルアドレナリンを続けて 3 分間投与した。

【結果】

60° tilt 時に control 群は収縮期血圧が臥位時より 8.6 ± 13.4 mmHg 上昇したのに対し、MSA-P では 15.4 ± 28.8 mmHg, MSA-C では 21.3 ± 25.7 mmHg 低下した ($p < 0.05$ MSA-C vs. control, MSA-P vs. control) (Fig.1A)。脈拍、1 回拍出量、心拍出量の変化は 3 群で有意差はなかった (Fig.1C, 1E, 1F)。一方、 60° tilt 時の末梢血管抵抗の変化は、control では臥位時より $20.2 \pm 13.9\%$ 増加したのに対し、MSA-P では $3.3 \pm 28.2\%$, MSA-C では $10.3 \pm 25.3\%$ 減少した (Fig.1D)。起立性低血圧を来したのは、control 0 例, MSA 39 例 (47.6%)で、

MSA-C 25 例 (53.2%), MSA-P 14 例 (40.0%)であった。60° tilt 時に全末梢血管抵抗が減少したのは control 0 例 (0%), MSA 57 例 (69.5%)であり、そのうち MSA-C は 38 例 (80.8%), MSA-P は 19 例 (54.3%)で、有意に MSA-C の方が多かった ($p = 0.0097$)。また起立性低血圧を認めなかった MSA 患者の中でも、51.2%の患者は末梢血管収縮不全がみられた。MSA 患者では、臥位から 60° tilt 時の血圧変化は、全末梢血管抵抗の変化と強く相関し、心拍出量の変化とは相関をみとめなかった。control では、血圧変化は全末梢血管抵抗の変化とは相関せず、心拍出量の変化と相関した (Fig.2)。末梢血管収縮不全を来たし起立性低血圧を認めた MSA 患者 5 例にノルアドレナリン負荷を行い head-up tilt 試験を行ったところ、60° tilt の 3 分後の全末梢血管抵抗は $32.0 \pm 15.5\%$ 増加し、収縮期血圧は 27.0 ± 13.1 mmHg 上昇した (Fig.3)。脈拍や心拍出量の変化はノルアドレナリンの有無で有意差はなかった。

【考察】

一般に起立時には血液が下肢や腹部内臓器に移行し、心拍出量が減少し血圧低下を来すが、健常人では大動脈や頸動脈洞の圧受容体の作用によって心拍数増加、心拍出量増加、末梢血管収縮がおこり血圧は維持される。本研究では臥位から 60° tilt 時の血圧変化は全末梢血管抵抗の変化と強く相関したが、心拍出量の変化とは相関をみとめなかったことより、MSA における起立性低血圧は末梢血管収縮不全と強く関連があると考えられる。

MSA 患者の末梢血管抵抗を検討した既報告は、少数例の検討であり、head-up tilt 試験において血圧低下がみられたにもかかわらず全末梢血管抵抗の変化は、ほぼ不変であり、血圧低下に関して末梢血管収縮不全の関与ははっきりしない。しかし本研究により MSA では起立性低血圧を来した患者のうちほぼ全例で末梢血管収縮不全を来たし、さらに起立性低血圧を来さなかった例の約半数にも末梢血管収縮不全を来たしていることが判明した。末梢血管収縮不全を来たす例は、検査時には起立性低血圧を認めなくても将来的に起立性低血圧を来す可能性が高く、head-up tilt 検査で末梢血管抵抗を測定することは、潜在的な自律神経異常をとらえることができるため重要と考える。本研究では MSA-C と MSA-P を比較すると起立性低血圧の頻度は有意差を認めなかったが、末梢血管収縮不全は MSA-C の方が多かった。既報告は欧米からの報告であり、欧米では日本に比べ MSA-P の頻度が高いとされているため、既報告では tilt 時の全末梢血管抵抗の変化が、本研究に比べて少なかったと考えられる。

本研究で起立性低血圧のある MSA 患者にノルアドレナリンを投与したところ、末梢血管収縮不全が改善し、起立時の血圧低下を防ぐことができた。MSA 患者では交感神経作動薬に対して脱神経過敏をみとめるため、少量のノルアドレナリン投与により起立時に血圧が保持できたと考える。

【結論】

本研究で多数例を解析したことにより、MSA では起立時に末梢血管の収縮不全を来

たし、起立性低血圧を呈するが、head-up tilt 試験で起立性低血圧がみられない例でも、末梢血管の収縮不全を来す患者が多く存在し、潜在的な自律神経障害が存在していることが判明した。また少量のノルアドレナリン負荷により末梢血管の収縮不全を改善し起立性低血圧を防ぐことができ、血管収縮薬が多系統萎縮症の起立性低血圧の治療に有効であると示唆される。