

主論文の要旨

**Cardiac parasympathetic dysfunction in the early
phase of Parkinson's disease**

〔 早期のパーキンソン病における心臓副交感神経障害の検討 〕

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)

鈴木 将史

【目的】

パーキンソン病 (PD) は起立性低血圧、便秘、排尿障害など様々な自律神経障害をきたす神経変性疾患である。PD の心臓自律神経障害に関しては、交感神経機能が早期より低下することが報告されているが、副交感神経機能に関する知見は少ない。また心臓の自律神経神経機能は年齢の影響を強く受けることが知られており、心臓の交感・副交感神経について検討する際には、年齢の影響を考慮する必要がある。今回、我々は年齢の影響を考慮したうえで PD において 1) 早期から心臓の副交感神経障害が起こっているか、2) 心臓の交感神経障害と副交感神経障害に関連はあるかの 2 つの点をあきらかにするために研究を行った。

【方法】

ヤール重症度 I~III の PD56 人 (年齢 64.3 ± 9.4 才) と age match した健常成人 25 人 (年齢 65.3 ± 12.1 才) を対象とした。肺疾患、心疾患、不整脈、消化管疾患、糖尿病がある場合や家族歴のある PD は対象から除外した。対象者に自律神経機能検査を行い、心臓副交感神経パラメーターとして安静時 CVRR (resting-CVRR)、深呼吸 (deep breathing) 時の CVRR (DB-CVRR)、Valsalva ratio、Baroreflex sensitivity (BRS) を、心臓交感神経パラメーターとして Head-up Tilt test での血圧変化 Δ SBP (tilt test) と Valsalva 手技中の血圧変化 Δ SBP (Valsalva test) を評価した。また、画像による心臓交感神経機能評価として心筋 ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィによる H/M ratio も測定し、各パラメーターの比較や関連について検討を行った。統計手法としては、ノンパラメトリックな手法な方法を用い、各パラメーターの関連性を検討するために Spearman の相関係数を用いた。とくに交感神経パラメーターと副交感神経パラメーターの関連性については、年齢の影響を除くため年齢を統制変数とした偏相関係数を計算した。

【結果】

健常成人と比較して、PD では心臓副交感神経パラメーターが有意に低下していた (resting-CVRR: $2.8 \pm 1.3\%$ vs. $1.7 \pm 0.6\%$, $p < 0.001$; DB-CVRR: $5.8 \pm 2.3\%$ vs. $3.8 \pm 1.7\%$, $p < 0.001$; Valsalva ratio: 1.52 ± 0.26 vs. 1.34 ± 0.17 , $p < 0.01$; BRS: 10.6 ± 9.5 ms/mmHg vs. 5.0 ± 5.4 ms/mmHg, $p < 0.01$) (Table 1)。さらにヤールの重症度ごとに分類し、健常成人と比較したところ、resting-CVRR と DB-CVRR はヤール重症度 I の早期より有意に低下していた (resting-CVRR: $2.8 \pm 1.3\%$ vs. $1.9 \pm 0.8\%$, $p < 0.05$; DB-CVRR: $5.8 \pm 2.3\%$ vs. $4.1 \pm 2.3\%$, $p < 0.05$)。Valsalva ratio と BRS はヤール重症度 II より有意に低下していた (Valsalva ratio: 1.52 ± 0.26 vs. 1.35 ± 0.16 , $p < 0.05$; BRS: 10.6 ± 9.5 ms/mmHg vs. 4.7 ± 4.3 ms/mmHg, $p < 0.05$)。

さらに心臓副交感神経機能が障害されている PD において臨床的な特徴があるかあきらかにするために、年齢で補正した resting-CVRR から PD を 2 群に分けて検討を行ったが、心臓交感神経パラメーターや便秘の有症率を含め臨床背景に有意差は認めな

かった (Table 2)。

各パラメーターの相関について、年齢を統制変数として偏相関係数を計算しても H/M ratio と心臓交感神経パラメーターには有意な相関を認めた (Table 3)。一方で H/M ratio、心臓交感神経パラメーターと心臓副交感神経パラメーターについてはあきらかな関連性を認めなかった (Table 3, Table 4)。例外は Valsalva ratio で、early-phase H/M ratio、 Δ SBP (Valsalva test) と有意な相関を認めたが、相関係数は小さかった (early-phase H/M ratio; $\rho = 0.27, p < 0.05$, Δ SBP (Valsalva test); $\rho = 0.28, p < 0.05$)。

さらに年齢の影響を検討するために、副交感神経パラメーターと年齢の散布図を作成した (Figure 1)。resting-CVRR は回帰直線の傾きに有意差を認めた ($p < 0.05$)。DB-CVRR、Valsalva ratio、BRS に関して傾きには有意差がなかったが、回帰直線の高さに有意差があり、PD 群で有意に低下していた (DB-CVRR: $p < 0.001$; Valsalva ratio: $p < 0.001$; BRS: $p < 0.001$)。いずれの結果も、PD ではヤール重症度の点からだけでなく、年齢という点でも早期から心臓副交感神経パラメーターが低下してきていることを示す結果と考えられた。

【考察】

今回の研究結果によって、我々は PD において 1) 早期から心臓の副交感神経障害が起こっている可能性があること、2) 心臓の交感神経障害と副交感神経障害にはあきらかな関連がなく、それぞれの障害は独立して起こってくる可能性があることを示すことができた。過去に PD において心臓の交感神経機能が低下しているという報告は多数あるが、副交感神経機能に関する報告は少なく、PD では心臓副交感神経機能が低下しているという報告と健常成人と差がないという報告があり見解は一致していなかった。今回我々は複数の心臓副交感神経パラメーターを測定し、全てのパラメーターが PD において有意に低下していること、さらには早期より低下している可能性を示すことができた (Table 1)。

また H/M ratio、心臓交感神経パラメーターと心臓副交感神経パラメーターの関連について、Valsalva ratio と early-phase H/M ratio、Valsalva ratio と Δ SBP (Valsalva test) のみ有意な相関を認めたが、その他のパラメーターには有意な相関を認めなかった (Table 3, Table 4)。Valsalva ratio は一般に副交感神経機能の指標とされているが、交感神経が活動した状態での心拍数変化から計算されるため、一部交感神経機能を反映している可能性が考えられた。さらに Valsalva ratio と early-phase H/M ratio、 Δ SBP (Valsalva test) の相関が弱いことを含めると、PD において心臓の交感神経障害と副交感神経障害にはあきらかな関連がないと考えられた。PD において心臓の交感・副交感神経障害は独立して起こってくることを示唆され、早期の PD では心臓の交感神経が優位に障害される場合や、あるいは副交感神経が優位に障害される場合があると考えられた。

年齢で補正した resting-CVRR から PD を 2 群に分けて検討を行ったが、心臓交感神

経パラメーターや便秘の有症率を含め臨床背景に有意差は認めなかった (Table 2)。消化管の副交感神経機能障害については便秘の有無しか検索していないため検討が不十分であった可能性がある。一方でこの結果は PD において心臓の副交感神経機能障害が心臓の交感神経機能障害だけでなく、他の様々な障害とも独立して起こってくることを示しているとも考えられた。

PD において心臓副交感神経障害に関する病理学的な報告は少ないが、心臓を支配する副交感神経 (迷走神経) の中枢である、迷走神経背側核は早期より異常蛋白である α シヌクレインが高密度に存在することが知られている。また迷走神経の遠位側の軸索や神経終末、消化管にも α シヌクレインが早期より存在することが知られている。これらの病理学的な知見は、PD において心臓副交感神経障害が早期より出現しているという我々の研究結果を支持するものであると考えられた。

【結論】

PD の心臓副交感神経機能は、交感神経機能と同様に早期から低下してくる可能性が示唆された。また心臓副交感神経機能の低下は、心臓交感神経機能の低下とは関連せず、それぞれの障害が独立して起こってくると考えられた。この結果から PD の心臓自律神経障害では、交感神経優位に障害される場合と副交感神経優位に障害される場合があることが考えられ、PD の多様性の一端を示す結果と考えられた。