

- Am J Cardiol 63: 1117-1120, 1989
- 13) Radaelli A, Bernardi L, Valle F, et al: Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. Hypertension 24: 556-563, 1994
- 14) Cowie MR, Rawles JM: A modified method of quantifying the carotid baro-receptor-heart rate reflex in man: the effect of age and blood pressure. Clinical Science 77: 223-228, 1989
- 15) Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. Am J Cardiol 61: 1292-1299, 1988
- 16) Myers GL, Martin GL, Magid NM, et al: Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other method. IEEE Trans Biomed Eng 33: 1149-1156, 1986
- 17) 渡辺正樹, 新美由紀, 古池保雄ら: Binswanger脳症における起立負荷時の心拍変動パワー spectral 解析. 臨床神経 40: 551-555, 2000
- 18) 渡辺正樹, 真野和夫, 渡邊英夫ら: 健常者における起立負荷時血圧の変動-年齢と性の影響-. 臨床神経 36: 1175-1178, 1996
- 19) Lagi A, Cipriani M, Buccheri AM, et al: Heart rate and blood pressure variability in orthostatic syncope. Clinical Science Suppl 91: 62-64, 1996
- 20) Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Igoumenidis NE, et al: Spectral analysis of heart rate variability during tilt table testing in patients with vasovagal syncope. Int J Cardiol 64: 185-194, 1998
- 21) Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, et al: Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. Circulation 98: 1756-1761, 1998

Table 1. Characteristics of four groups

	number	M/F	mean age	orthostatic syncope	minimum orthostatic SBP	mean fall of orthostatic SBP
group A	39	26/13	70	+	108 ± 17	18.9 ± 9.0
group B	45	26/21	71	+	114 ± 16	1.4 ± 5.4
group C	40	20/20	69	-	116 ± 12	1.4 ± 5.6
group D	30	8/22	70	-	109 ± 17	13.1 ± 6.7

SBP: systolic blood pressure (mmHg)    ※: p < 0.001    ⊙: p < 0.005    ○: p < 0.05

Table 2. Cardiac autonomic nerve activity of four groups

	L/H	HF	orthostatic hypotension
group A (supine)	2.6 ± 2.4	75.8 ± 102.7	
(standing)	2.7 ± 1.8	44.5 ± 69.1	+
group B (supine)	2.8 ± 3.1	71.5 ± 69.1	
(standing)	3.9 ± 3.6	54.0 ± 102.9	-
group C (supine)	2.1 ± 2.1	115.7 ± 108.9	
(standing)	4.2 ± 3.9	58.5 ± 53.6	-
group D (supine)	2.1 ± 1.9	102.6 ± 101.8	
(standing)	3.3 ± 2.4	52.9 ± 44.8	+

L/H: ratio of low frequency power to high frequency power

HF : high frequency power (ms<sup>2</sup>)

\*: p < 0.01    ⊙: p < 0.05

# パーキンソン病を伴う自律神経不全症

家田俊明\*、平山正昭、古池保雄、祖父江元

名古屋大学神経内科

\*(現、市立四日市病院神経内科)

はじめに

「パーキンソン病を伴う自律神経不全症」(以下、AFPD)は1965年、Fichefetらによって、著明な起立性低血圧を呈する1例として記載された1)。その後、Bannisterらは、教科書「Autonomic Failure」で一次性慢性自律神経不全症を分類した際に、この症例を引用し、第三型として掲げた2)。しかし、その第一型、第二型である純粋自律神経不全症(PAF)・多系統萎縮症を伴う自律神経不全症(MSA)に関する知見の蓄積に比べ、AFPDに関する記載特に体系的な研究は少なく、疾患概念の全体像は確立されるには至っていない。したがって、これらの疾患の位置付けが研究によってことなり、個々の診断基準によって、パーキンソン病に含まれたり、逆に除外されたりしている可能性が考えられる。それが、パーキンソン病における自律神経障害、特に起立性低血圧の合併について、統一した見解が得られてい

ない一因ともなっている。われわれは、個々数年、AFPDに関する研究を継続的に発表し、英国パーキンソン病協会ブレイン・バンクの臨床診断基準3)を満たす本態性パーキンソン病(以下、IPD)、PAF、MSA、Lewy小体を伴う痴呆(DLB)4)、アルツハイマー病(以下、AD)と比較してきたが、本稿ではこれらの研究の概説を述べるとともに、これらの事実をもとに臨床診断基準(案)を提唱したい。

## 1. 自律神経機能

1) AFPDはIPDと異なり、著明な起立性低血圧を呈するAFPDにおける起立性低血圧の程度を知るために、傾斜台をもちいて多段階起立負荷試験を行い、正常対照、PAF、MSAおよびIPDの各群と比較した5)。5群とも年齢は一致させてあり、疾患群の4群では罹病期間も一致させた。また、休薬期間も設け、薬剤の影響も排除した。その結果、正常対照では血圧はほとんど変化なく、AFPDはPAF、MSAと同様、著しい起立性

低血圧を呈したが、IPD では軽度の血圧低下を示したにすぎなかった。IPD では、起立負荷によって血圧低下をきたす頻度は高いが、その程度は軽度であり、AFPD における著明な起立性低血圧を呈するものはいなかった。

2) AFPD は薬理的検討によって MSA と鑑別しうる

AFPD における起立性低血圧時の神経薬理的反応を知るために、多段階起立負荷試験の前後でノルアドレナリン、アルギニン-バソプレッシン (AVP) の血中濃度を測定し、PAF、MSA の各群と比較した 5)。各群とも年齢と罹病期間は一致させた。また、休薬期間も設け、薬剤の影響も排除した。各群とも、血中ノルアドレナリン濃度は負荷試験前値は各群とも低く、起立負荷後の値の反応性上昇も乏しかった。一方、AFPD と PAF における血中 AVP 濃度は起立負荷後の値の反応性上昇が著しく、それが乏しかった MSA とは明らかにことなっていた。この事実は、MSA と異なり、AFPD では中枢が比較的保たれていることを示しており 6)、両者の鑑別が可能であることを示唆している。AFPD と MSA(特に線状体黒質変性症 (MSA-P)) においては、その臨床症状がパーキンソン症状と自律神経症状であることから、臨床的に

鑑別が困難であるが、このような自律神経機能検査を施行することによってそれが可能になる。

## 2. 縦断的検討

1) AFPD において痴呆と精神症状は DLB と異なり、末期になって出現する AFPD と IPD を 7 年間し、症状の変化を UPDRS7) をもちいて評価した 8)。UPDRS の最初のセクションは、精神症状であるが、両群とも観察開始時には痴呆はなく、群間の差はなかった。しかし、観察終了時には、AFPD 群においては痴呆の出現が目立ち、IPD 群とは有意な差を認めた。痴呆の評価は同時に MMSE 用いた検討も行っているが、同様の結果であった。その出現の時期はもっとも早く出現した症例においても少なくとも発症後 2 年経過しており、初期から痴呆が目立つ DLB とは臨床経過の上で異なると考えられた。また、「思考の障害」は幻覚や妄想を評価する項目であるが、これも同様に両群とも観察開始時には幻覚は出現するものが多いにもかかわらず、病的ではなかったが、観察終了時には、AFPD 群においては妄想をきたすものもあり、IPD 群とは有意な差を認めた。うつ症状は両者に見られたが、差はなかった。ADL ならびに運動症状のスコアについては、観察開始時から AFPD 群のほうが IPD 群よりも

高く、観察終了時にはその差はさらに拡大した。しかし、これらのセクションについては、自律神経症状が影響を及ぼしていることは明白であり、単純に評価することはできない。さらに進行とともに痴呆や精神症状が顕在化することによって、このような症状も影響を与えており、さらに詳細な検討が必要である。

### 3. 痴呆と精神症状

1) AFD の痴呆と精神症状は AD と異なる  
先に、AFD では進行とともに痴呆や精神症状が顕在化することを明らかにしたが、さらに詳細な検討を加えるために、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)<sup>9)</sup> をもちいて評価し<sup>10)</sup>、IPD、DLB および AD と比較した。AFD、DLB は IPD とことなり、陽性症状・陰性症状。総合精神病理のいずれのスケールにおいても異常を認め、精神分裂病にも匹敵する著しい精神症状を呈することも明らかになった。IPD では陽性症状では幻覚を経験するものが多かったが、自己の客観性を保つことは可能で、病的ではなかった。また、総合精神病理でのうつ症状も頻度は多かったが、その程度は比較的軽度であった。一方、AD では陰性症状。総合精神病理では差はみられなかったが、陽性症状はほとんどなく、AFD、

DLB とは異なる病態であることが示唆された。

### 4. 臨床病理学的検討

1) AFD は DLB の病理学的診断基準をみたさない

パーキンソン症状と痴呆・精神症状の合併という臨床的特徴から、DLB は AFD の鑑別診断の対象である。われわれは 77 歳男性の剖検を行い、DLB の病理学的診断基準<sup>4)</sup>と照らし合わせて検討した<sup>11)</sup>。黒質の病変は典型的な IPD のもので、小脳・脳幹・基底核の所見から MSA は否定された。大脳皮質の構造は保たれ、神経細胞の脱落も軽度であり、Lewy 小体は少数しかなかった。Lewy body score<sup>4)</sup>は 5 点で DLB の基準である 8 点を満たさなかった。しかし、 $\alpha$ -シヌクレイン陽性の Lewy neurite が出現しており、痴呆の原因として推測された。交感神経節でも Lewy 小体は出現したが、神経細胞は比較的保たれていた。しかし、ここでも  $\alpha$ -シヌクレイン陽性の Lewy neurite が出現しており、交感神経節後線維の機能低下が示唆された。このように AFD は特異な臨床像をもち、IPD、MSA、DLB など自律神経症状とパーキンソン症状を呈する他の疾患との鑑別の手がかりも明らかになった。そこで、われわれは以下のような暫定的 AFD 診断基準を

提唱したい。

#### 暫定的AFPD診断基準(案)

##### 1. AFPDの診断に必須の項目

###### 1) パーキンソン症状

(1) 寡動および以下の項目の中から2項目以上

筋固縮、振戦、姿勢反射障害

(2) L-dopaに反応する

###### 2) 起立性低血圧

2 - a) 自律神経不全症:

収縮期血圧の低下が30 mmHg以上か、拡張期血圧の低下が15 mmHg以上

2 - b) 起立性低血圧:

収縮期血圧の低下が20 mmHg以上か、拡張期血圧の低下が10 mmHg以上

3) 交感神経節後線維を示唆する所見

(1) 起立試験後の有意なAVP上昇

2. AFPDを支持する自律神経症状

1) 発汗低下

2) 蓄尿障害

3. AFPDを支持する補助診断所見

1) 自律神経機能検査

(1) 安静時の血中ノルアドレナリン濃度が低値

(2) 起立後の血中ノルアドレナリン濃度の反応性上昇の欠如

(3) ノルアドレナリン静注試験における $\alpha$ 受容体の感受性亢進

##### 3) 画像

(1) FDG - PETにおける頭頂後頭葉の代謝の低下

(2) MIBG心筋シンチグラムにおけるH/M比の低下

4) 神経生理学的検査

(1) 脳波における背景波の徐波化

4. AFPD以外の疾患を示唆する所見

1) 小脳症状 (MSAを示唆する)

2) 核上性眼筋麻痺 (PSPを示唆する)

3) 一側の失行 (CBDを示唆する)

4) パーキンソン症状出現後12ヶ月以内に発症した痴呆 (DLBを示唆する)

5) L-dopaに反応しないパーキンソン症状

6) 二次性のパーキンソン症状

7) 二次性の自律神経症状

8) MRIにおける小脳の異常所見

9) FDG - PETにおける前頭葉・側頭葉の代謝の低下

10) 聴性脳幹反応における中枢性の障害

AFPDの診断に必須の項目は、パーキンソン症状・起立性低血圧・交感神経節後線維を示唆する所見の3項

目である。パーキンソン症状は英国パーキンソン病協会ブレイン・バンクの臨床診断基準<sup>3)</sup>に準拠し、起立性低血圧は「MSAにおける合意表明」<sup>12)</sup>に整合性を求めた。交感神経節後線維を示唆する所見としては現在「起立試験後の有意な AVP 上昇」を採用しているが、他の手段が今後考え出される可能性がある。この3項目を満たしたもののうち、2 - a) を満たしたものを clinical probable AFD、2 - a) を満たしたものを clinical possible AFD とする。次に、2. AFD を支持する自律神経症状、3. AFD を支持する補助診断所見は非特異的な症状・所見であるが、AFD によく見られる所見であり、AFD に矛盾しないものである。最後に4. AFD 以外の疾患を示唆する所見がみられた場合はAFDを否定したほうがよい。これは暫定的な診断基準であるが、パーキンソン病と起立性低血圧との関係を考えている上での一助となることを願っている。

#### 文献

1) Fichet JP et al.: Etude anatomo-clinique d'un cas d'hypotension orthostatique <idiopathique>. Considerations

pathogeniques. Acta cardiol (Brux) 20: 332, 1965.2) Bannister R: Clinical features and investigation of the primary autonomic failure syndrome. In Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 3rd ed. (edited by Bannister R, Mathias CJ), Oxford University Press, 1992.3) Hugh AJ et al: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases, JNNP 53:181, 1992.4) McKeith IG et al: Consensus statement for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop, Neurology 46: 1113, 1999.5) Ieda T et al: Pharmacological assessments of cardiovascular adrenoceptor functions in five patients suffering from autonomic failure with Parkinson's disease (abstr.), Clin Auton Res 5:333, 1995.6) Kaufmann H et al: Hypotension - induced vasopressin release distinguishes between pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic

failure, *Neurology* 42:590, 1992 7) Appendix 1, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, in *Recent Developments in Parkinson's disease* (eds. Fahn S et al), 293, Mcmillan Healthcare Information, Florhan Park, 1987.8) Ieda T et al: "Autonomic failure with Parkinson's disease" –Clinical and pathological findings– (abtr.) in the 5th International Conference of Progress in Alzheimer's and Parkinson's Disease, Kyoto, 2001.9) Kay SR et al: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13:261, 1987.10) Ieda T et al: Dementia and psychosis in autonomic failure with Parkinson's disease (abstr.), *Eur J Neurol* 5:35, 1998.11) Ieda T et al: Clinicopathological study on autonomic failure with Parkinson's disease (abstr.), *Clin Auton Res* 10:303, 1995.



## 研究成果刊行に関する一覧表

平山正昭, 伊藤宏樹, 家田俊明, 祖父江元, 古池保雄: 起立性低血圧時の血液循環動態 – 組織 Hb 量モニターによる検討–. 自律神経 37:76-79,2000

平山正昭, 家田俊明, 古池保雄, 高橋昭, 祖父江元: 慢性自律神経不全症における食事性低血圧発現の病態 – 食事性低血圧に対する  $\beta 1$  刺激薬と  $\alpha 1$  刺激薬 1 カ月間の併用療法 –. 臨床神経 40:787-790,2000

古池保雄, 西村麗, 児玉佳久, 伊藤宏樹, 家田俊明, 平山正昭, 新見由紀, 野田明子, 白水重尚, 長谷川康博: 睡眠時の自律神経活動 – 効果器から見た皮膚交感神経活動–. 自律神経 37: 503-507,2000

渡辺正樹, 新美由紀, 古池保雄, 杉山由樹: Binswanger 脳症における起立負荷時の心拍変動パワースペクトル解析. 臨床神経 40: 551-555, 2000

長谷川康博, 白水重尚, 古池保雄, 松岡幸彦, 高橋 昭: 多系統萎縮症における心電図異常. 自律神経 37: 261-267, 2000

N Hishikawa, Y Hashizume, M Hirayama, K Imamura, Y Washimi, Y Koike, C Mabuchi M Yoshida, G Sobue: Brainstem-type Lewy body disease presenting with progressive autonomic failure and lethargy. **Clin Autonom Res** 10:139-143,2000

Noda A, Yasuma F, Okada T, Koike Y, Nakashina N, Yokota M: Age related differences in electroencephalographic and cardiac arousal at the termination of sleep apnea/hypopnea. **Internal Medicine** 39:375-380,2000

Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G: Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. **J Neurol Sci**, 173: 18-24, 2000

Takeuchi H, Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, Sobue G: Immunoglobulin therapy for idiopathic chronic sensory ataxic neuropathy. **Neurology**, 54: 1008-1010, 2000

Kobayashi Y, Kume A, Li M, Doyu M, Hata M, Ohtsuka K, Sobue G: Chaperones, Hsp70 and Hsp40, suppress aggregate formation and apoptosis in cultured neuronal cells expressing truncated androgen receptor protein with expanded polyglutamine tract. **J Biol Chem**, 275(12): 8772-8778, 2000

Inukai A, Kuru S, Liang Y, Takano A, Kobayashi Y, Sakai M, Doyu M, Sobue G: Expression of HLA-DR and its enhancing molecules in muscle fibers in polymyositis. **Muscle Nerve**, 23: 385-392, 2000

Kuru S, Inukai A, Liang Y, Doyu M, Takano A, Sobue G: Tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in muscles of polymyositis and dermatomyositis. **Acta Neuropathol**, 99: 585-588, 2000

Takano A, Bönneman C.G., Honda H, Sakai M, Feener C.A., Kunkel L.M., Sobue G: Intrafamilial phenotype variation in limb-girdle muscular dystrophy type 2c with compound heterozygous mutations. **Muscle Nerve**, 23: 807-810, 2000

## 研究成果刊行に関する一覧表

Yoshihara T, Yamamoto M, Doyu M, Misu K, Hattori N, Hasegawa Y, Mokuno K, Mitsuma T, Sobue G: Mutations in the peripheral myelin protein zero and connexin 32 genes detected by non-isotopic RNase cleavage assay and their phenotype in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease. **Hum Mut**, on line, 2000

Misu K, Hattori N, Ando Y, Ikeda S, Sobue G: Anticipation in early-but not late onset familial amyloid polyneuropathy (TTR Met 30) in Japan. **Neurology**, 55: 451-452, 2000

Inukai A, Doyu M, Kato T, Liang Y, Kuru S, Yamamoto M, Kobayashi Y, Sobue G: Reduced expression of DMAHP/SIX5 gene in myotonic dystrophy muscle. **Muscle & Nerve**, 23: 1421-1426, 2000

Koike H, Misu K, Yasui K, Kameyama T, Ando T, Yanagi T, Sobue G: Differential response to corticosteroid therapy of MRI findings and clinical manifestations in spinal cord sarcoidosis. **J Neurol**, 247: 544-549, 2000

Koike H, Sobue G: Crow-Fukase syndrome. **Neuropathol**, 20: S69-S72, 2000

Liang Y, Inukai A, Kuru S, Kato T, Doyu M, Sobue G: The role of lymphotoxin in pathogenesis of polymyositis. **Acta Neuropathol**, 100: 521-527, 2000

Sawada K, Doyu M, Tanaka F, Sobue G, Kato K: Detection of triplet repeat expansion in the human genome by use of hybridization signal intensity. **Analytical Biochem**, 286: 59-66, 2000

Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Riku S, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G: Differential somatic CAG repeat instability in variable brain cell lineage in dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA): a laser-captured microdissection (LCM)-based analysis. **Hum Genet**, 107: 452-457, 2000

Ishigaki S, Niwa J, Yoshihara T, Mitsuma N, Doyu M, Sobue G: Two novel genes, human neugrin and mouse m-neugrin, are upregulated with neuronal differentiation in neuroblastoma cells. **Biochem Biophys Res Com**, 279: 526-533, 2000

McC Campbell A, Taylor JP, Taye AA, Robitschek J, Li M, Walcott J, Merry D, Chai Y, Paulson H, Sobue G, Fischbeck KH: CREB-binding protein sequestration by expanded polyglutamine. **Hum Mol Genet**. 9:2197-2202, 2000

Misu K, Yoshihara T, Shikama Y, Awaki E, Yamamoto M, Hattori N, Hirayama M, Takegami T, Nakashima K, Sobue G: An axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease showing distinctive features in association with mutations in the peripheral myelin protein zero gene (Thr124Met or Asp75Val). **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 69: 806-811, 2000

20000247

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」