

図-1 睡眠II段階における皮膚血流変化率の時刻による変化

皮膚血流変化率は  $\{1 - (\text{刺激後血流量} / \text{刺激前血流量})\} \times 100(\%)$  として求めた。  
皮膚血流変化率にはリズム性変動は認められなかった。

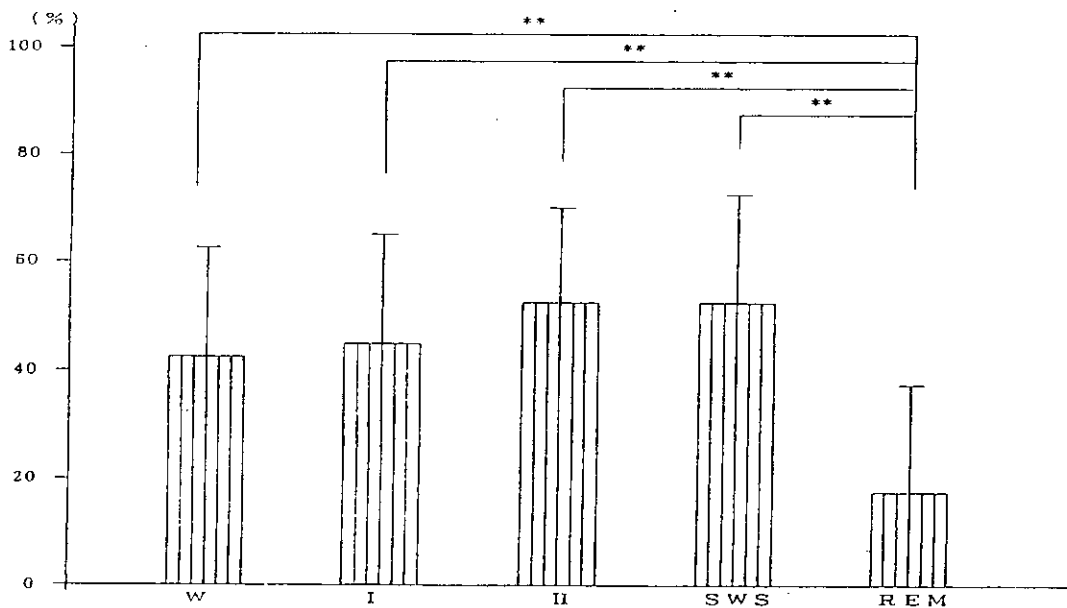


図-2 各睡眠段階における皮膚血流変化率

NREM睡眠の各段階間には有意差は認められなかったが、NREM睡眠期とREM睡眠期の間には有意差が認められた ( $p > 0.01$ )。

## 多系統萎縮症における食事性低血圧時の静脈系の変化

名古屋大学神経内科 小林 麗, 平山正昭, 伊藤宏樹, 浜田健介, 祖父江元  
名古屋大学保健学科 古池保雄

### 要旨

多系統萎縮症患者において食事性低血圧時の下腿静脈コンプライアンスについて検討した。経口ブドウ糖負荷後に血圧低下をきたす例では下腿静脈コンプライアンスはブドウ糖負荷前と変化は見られなかったが、血圧低下をきたさない例では下腿静脈コンプライアンスが有意に低下した。食事性低血圧をきたさない例では食後に静脈コンプライアンスを低下させ有効循環血液量を増加させるが、食事性低血圧を有する例ではその機序が破綻し食事性低血圧の一因となっている可能性があると考えられた。

### キーワード

食事性低血圧, 多系統萎縮症, 静脈コンプライアンス

#### A. 研究目的

食事性低血圧に関するこれまでの研究から、食事を摂ると腸管への刺激によってニューロテンシンをはじめとする消化管ペプチドが放出され、内臓血管を中心とした全身血管を拡張させる方向へ働くことが知られている<sup>1), 2), 3)</sup>。自律神経不全症患者ではこれに対する代償機構として食後の筋交感神経活動の増加が乏しく<sup>4)</sup>食事性低血圧をきたすと考えられて

いる。また、健常者においては、食後に血圧、心拍数は変化しないが心拍出量が増加する現象が観察されており<sup>5)</sup>、食後に循環血液量が増加していると考えられる。昨年の本シンポジウムにおいて、循環血液量を変化させる要因として容量血管である静脈系の関与についての検討が報告されている<sup>6)</sup>。今回は多系統萎縮症患者において食後の静脈コンプライアンスを測定し、食事性低血圧の有無による差異について検討した。

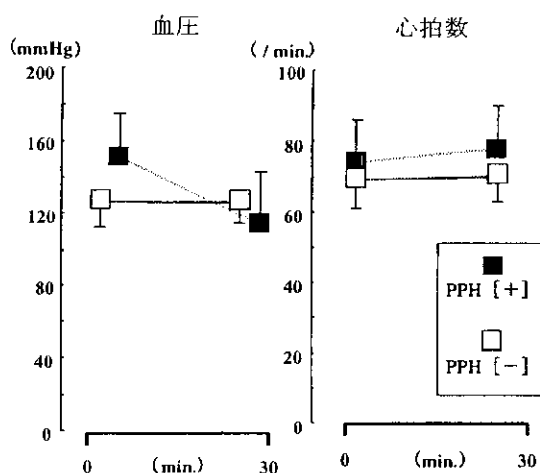


図1 ブドウ糖負荷前後の変化  
 血圧と心拍数

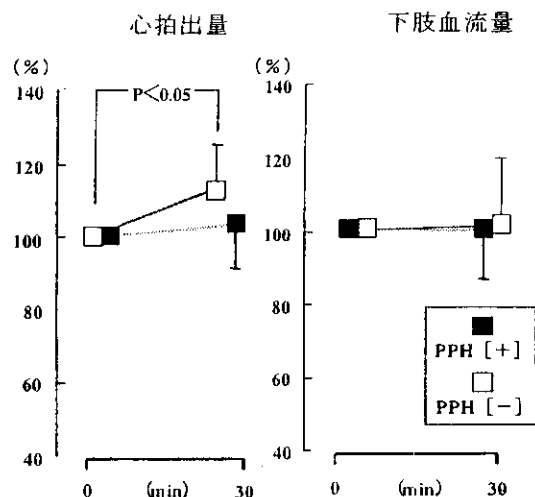


図2 ブドウ糖負荷前後の変化  
 心拍出量と下肢血流量

## B. 研究方法

対象は多系統萎縮症患者 13 名（男性 6 名，女性 7 名，48～73 歳，平均 60 歳）。罹病期間は 2 年から 10 年，独歩または杖歩行が可能である例とした。

30 分の安静仰臥位の後，75g ブドウ糖（トレラン G 75）を経口負荷しさらに 30 分間の安静仰臥位を保ち，この間の血圧（トノメトリ法），心拍数，心拍出量，下肢血流量（インピーダンス法）を測定した。ブドウ糖負荷 30 分後に収縮期血圧 25mmHg 以上，または拡張期血圧 15mmHg 以上の低下をもって食事性低血圧ありと診断した。また，ブドウ糖負荷の直前と 30 分後に，ストレインゲージ法により 40mmHg 駆血時の下腿静脈貯留度として静脈コンプライアンスを

測定した。また，他の自律神経機能検査として，安静時の血中ノルアドレナリン（NA），アルギニンバソプレッシン（AVP）値を測定し，20°，40°，60°（各 5 分）の段階的起立負荷試験と NA 静注試験（3 μg/min，3 分間）を行い，それぞれ収縮期血圧 25mmHg 以上の低下をもって起立性低血圧あり，収縮期血圧 25mmHg 以上の上昇をもって NA 過剰昇圧反応ありと診断した。

## C. 研究結果

食事性低血圧のある例（PPH [+ ] 群）は 6 例，ない例（PPH [- ] 群）は 7 例であった。心拍数はブドウ糖負荷前と負荷 30 分後で両群とも有意な変化は見られなかった（図 1）。

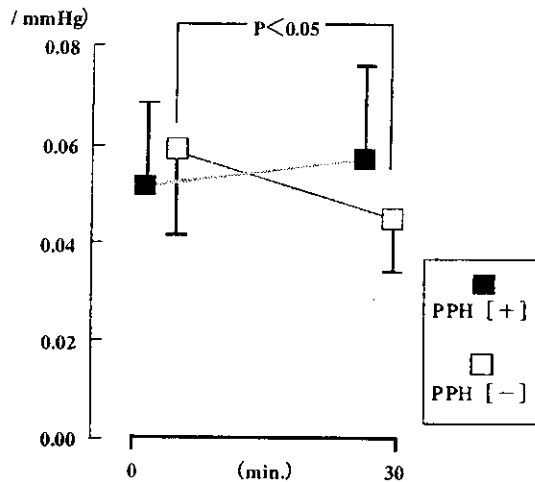


図3 ブドウ糖負荷前後の変化  
静脈コンプライアンス

	年齢 (歳)	性別	罹病期間 (年)	OH	安静時NA (pmol/l)	AVP (pg/ml)	NA過剰 昇圧反応	
PPH [+]	1	50	F	2	+	550	0.61	+
	2	52	F	3	+	1450	0.85	+
	3	58	M	3.5	+	420	1.57	+
	4	60	F	3	+	360	0.58	+
	5	62	F	2	+	830	0.77	+
	6	73	M	6	+	1490	5.11	+
平均	59		3.3		850	1.58		
PPH [-]	1	48	F	10	+	2470	0.59	+
	2	50	F	1.5	-	1010	0.15	-
	3	63	M	3	+	990	0.90	-
	4	64	M	3.5	+	2560	1.73	-
	5	64	M	2	+	880	1.35	+
	6	65	F	4	-	1320	1.06	-
	7	73	M	1.5	-	1310	0.56	+
平均	61		3.7		1506	0.91		

表1 結果のまとめ

心拍出量は PPH [-] 群ではブドウ糖負荷 30 分後に 113%に増加したが PPH [+] 群では変化は見られなかった (図 2)。下肢血流量は両群とも有意な変化を認めなかった (図 2)。静脈コンプライアンスは PPH [-] 群では  $0.058 \pm 0.02\% / \text{mmHg}$  からブドウ糖負荷 30 分後に  $0.045 \pm$

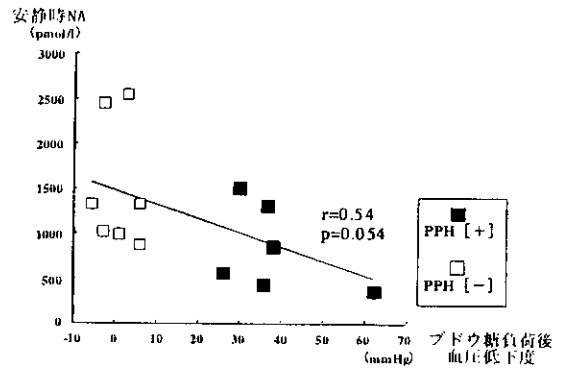


図4 安静時NA値とブドウ糖  
負荷後血圧低下度

$0.02\% / \text{mmHg}$  へ有意に減少したが PPH [+] 群では変化は見られなかった (図 3)。PPH [+] 群, PPH [-] 群とでは年齢, 罹病期間に差を認めなかった。PPH [+] 群では全例に起立性低血圧と NA 過剰昇圧反応を認めたが, PPH [-] 群では 7 例中 3 例に起立性低血圧は認められず, 7 例中 4 例に NA 過剰昇圧反応が認められなかった。また, ブドウ糖負荷による血圧低下が大きい例では安静時 NA 値が低い傾向が見られた (表 1, 図 4)。

#### D. 考察

今回の結果では, PPH [-] 群ではブドウ糖負荷によって静脈コンプライアンスの有意な低下と心拍出量の増加が生じたが PPH [+] 群では変化が見られなかった。静脈系は容量

血管として重要な役割を持ち、有効循環血液量を維持するための重要なリザーバーであることが知られている<sup>6)</sup>。今回 PPH [-] 群において下腿で静脈コンプライアンスの低下が観察されたが、同様の現象が全身の静脈において生じている可能性があり、静脈コンプライアンスを低下させることによって有効循環血液量を増加させ、心拍出量を増加させることができたと考えられる。一方、PPH [+ ] 群ではこの機構が十分に働かず血圧低下をきたしたと考えられ、容量血管のコンプライアンスの低下による有効循環血液量の増加が食後の血圧維持において重要な機構であると考えられる。また、この反応は抵抗血管の収縮と同様に代償機構として交感神経系の賦活化によってもたらされる可能性が考えられる。これは多系統萎縮症である症例のうち PPH [+ ] 群では PPH [-] 群に比して自律神経障害がより重度である傾向にあったことと一致している。

#### E. 参考文献

- 1) 平山正昭：食事性低血圧 神経内科 40：516-526, 1994
- 2) M Hirayama, H Watanabe, Y Koike, et al. Postprandial hypotension: hemodynamic differences between MSA and peripheral autonomic

neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 43:1-6, 1993

- 3) 平山正昭, 家田俊明, 古池保雄ら：自律神経機能不全における食事性低血圧発現の病態 (6) —食事内容による消化管ペプチドの比較検討— *自律神経* 31：47-51, 1994
- 4) S Hokusui, Y Sugiyama, S Iwase, et al.: Postprandial hypotension — microneurographic analysis and treatment with vasopressin. — *Neurology* 41:712-715, 1991
- 5) 平山正昭ら：自律神経機能不全症における食事性低血圧発現の機序 —特に静脈系の関与について— 平成 12 年度長寿科学総合研究「高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究」班会議
- 6) James J. Smith, John P. Kampine: Blood and the circulation: general features. *Circulatory Physiology* 3<sup>rd</sup> edition. James J. Smith, John P. Kampine eds., Williams & Wilkins, USA, 1990, pp1-15

## 低磁場 MRI を用いた睡眠時無呼吸時の上気道と声帯の変化 —多系統萎縮症と肥満による閉塞性睡眠時無呼吸症との対比—

平山正昭 1,2) 渡辺宏久 2)、深津 博 3)、古池保雄 4)、野田明子 4)、伊藤宏樹 2)、西村 麗 2)、祖父江元 2)

1) 名古屋大学医学部附属病院検査部

2) 名古屋大学神経内科

3) 名古屋大学放射線科

4) 名古屋大学保健学科

キーワード：睡眠時無呼吸、閉塞型無呼吸、多系統萎縮症、低磁場 MRI

### 抄録

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸患者(OSAS)と多系統萎縮症患者(MSA)に代表される自律神経障害による睡眠時無呼吸の違いを観察した。【方法】低磁場 MRI (OPART 0.35T.) にて上気道部を矢状断で、声帯を水平断にて 0.5 秒間隔にて測定した。【対象】OSAS20 名 (66±10 歳), MSA6 名 (60±10 歳)。全例アプノモニターで閉塞型睡眠時無呼吸が存在することを確認した。【成績】OSAS, MSA 患者ともに上咽頭から下咽頭まで閉塞したが、MSA 患者では、上下咽頭の閉塞だけでなく、声帯の閉塞もみられ、OSAS 患者では一例もみられなかった。【結論】OSAS 患者の閉塞性睡眠時無呼吸の発現機序には、肥満により上咽頭が構造的に狭窄している時に、睡眠により筋トーンが下がり、舌根が沈下し上気道の閉塞が起きるが、MSA 患者では、舌が萎縮している患者においても上気道の狭窄がおこり、それに伴って声門の狭窄が起こる。MSA 患者の睡眠時無呼吸は、OSAS と違った機序を考える必要があり、また従来強調されていた声帯のみの狭窄でもないことが明らかになった。

#### A 研究目的

睡眠時の無呼吸には中枢型と閉塞型があることが知られている<sup>3)</sup>。肥満に伴う睡眠時無呼吸症の原因は主に睡眠に伴って筋トーンが低下し、重力の作用で舌根が沈下し上気道を狭窄、もしくは閉塞することにより起こるとされている。したがって、肥満の解消や CPAP など気道を

閉塞させない方法により治療が可能とされている。一方、多系統萎縮症(MSA)による睡眠時無呼吸症は初期には閉塞型が多いが、末期には中枢型の無呼吸も出現するようになる<sup>7,9)</sup>。これは、肥満の有無にかかわらず MSA の病期が進行するに伴って出現することが多く、夜間突然死の原因の一つとも考えられている<sup>11)</sup>。

ジアゼパム麻酔下にて咽頭ファイバーで声帯の運動を観察した報告では、覚醒時に見られる軽度の声帯外転麻痺が麻酔下において悪化し、場合によっては閉塞することがあるとされている<sup>6)</sup>。したがって、睡眠時下においても、声帯が閉塞するかどうかを観測することは重要なことと考えられる。我々は、睡眠時下において声帯の動きを観察するため、MSA患者に咽頭ファイバーを留置し声帯の動きを観察したが、異物感が強く睡眠を得ることができなかった。一方、MRI技術の進歩により、低磁場MRIによって軟部組織の動きをリアルタイムに観察することが可能になっている。我々は、OSAS患者の睡眠時下での上気道の変化を観測し、これまでに睡眠時無呼吸での閉塞は軟口蓋上部から起きることが多く、重症例では軟口蓋全体が閉塞してしまうことを報告している<sup>17)</sup>。しかし、OSASによる無呼吸時には声帯の閉塞は見られてなかった。MSA患者とOSAS患者の睡眠時無呼吸症での発現機序の違いを明らかにするために0.35 T低磁場MRIを用いて上気道と声帯の変化を経時的に観察した。

## B 研究方式

### 1) 対象

簡易アプノモニターにより睡眠時の無呼吸を認めたMSA患者(6名 60±10歳)とOSAS患者20名(66±10歳)を対象とした。全例でapnea indexが5以上であった。

2) 方法 患者を仰臥位にし、睡眠を誘発するために室内を暗くし自然睡眠が起こるのを待った。0.35 T低磁場MRI(OPART; 東芝製)を用い、0.75秒おきに軟口蓋の動きを矢状断で、声帯の動きを水平断にて観察した。観察は、いびきの出現後より開始し連続画像をビデオレコーダーに記録した。

## C 結果

1) OSAS患者では、いびき出現時より軟口蓋上部の狭窄と舌根沈下が起こった。次第に、軟口蓋が下部まで狭窄し、長時間の無呼吸時には軟口蓋から咽頭全体が閉塞した。しかし、声帯の狭窄は認めなかった。(図1)

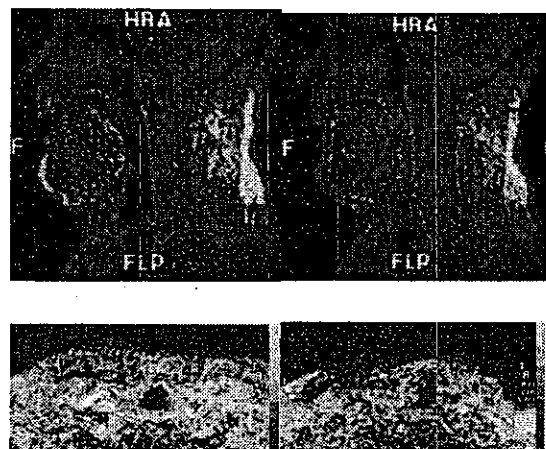


図1

声帯の軽度の狭窄が無呼吸時にみられるが、完全狭窄はみられない。

2) MSA患者では、OSAS患者同様にいびき出現時より軟口蓋上部の狭窄が起こった。次第に、軟口蓋が下部まで狭窄し、長時間の無呼吸時には軟口蓋から咽頭全体が閉塞した。声帯は覚醒時よりやや狭窄していたが、無呼吸が生じるに伴って

次第に閉鎖し、軟口蓋から咽頭全体が閉塞した時には声帯も完全に閉塞していた。この現象は、OSAS 患者のように肥満した MSA 患者（図 2）に観察されただけではなく、舌に萎縮が見られた MSA 患者でも同様の現象が存在した（図 3）。

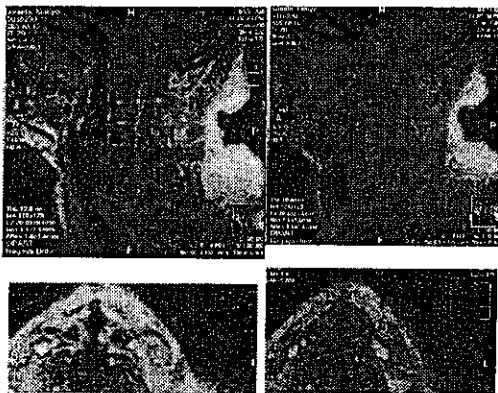


図 2  
無呼吸時に上気道の閉塞だけでなく声帯の狭窄がみられる

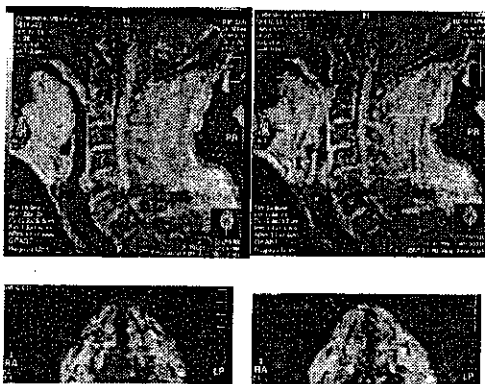


図 3  
舌の萎縮した患者においても同様な上気道と声帯の狭窄がみられる

#### D 考察

自然睡眠時での上気道の変化は無呼吸の病態解明に重要であるが、睡眠時下に連続して観測することは困難を伴う。本研究は、睡眠時下に MSA 患者の上気道

と声帯の動きを観察し得た最初の報告である。

Shy-Drager 症候群を中心とした多系統萎縮症患者では、小脳症状や錐体外路症状だけでなく自律神経系が高度に障害される<sup>1)</sup>。自律神経症状は、起立性低血圧のような循環器症状をだけでなく、発汗障害や膀胱直腸障害をきたすが、初期より呼吸障害として睡眠時無呼吸が出現することが多く、末期には失調呼吸も出現する<sup>2,8)</sup>。失調呼吸は延髄の呼吸中枢の変性により次第に呼吸のリズムが障害されるとされている。しかし、MSA の初期より生じる睡眠時無呼吸の病態については不明な点が多い。これに対し、肥満症を中心とした OSAS 患者は、元来上気道の構造上の狭窄がある患者で睡眠に伴って筋トーンが低下し、それに伴い重力の作用で舌根が沈下し上気道をより狭窄もしくは閉塞することにより起こるとされている<sup>3)</sup>。MSA 患者では、覚醒時にも声帯の開大障害が存在することが知られている。また、MSA 患者のいびきは OSAS 患者とは異なり独特の高音（笛のような音）がするとされている。このいびきの発生源は、高音であることから声帯や気管の狭窄であることが考えられている。多系統萎縮症の声帯外転麻痺は Gelhaldt 症候群として古くから知られている<sup>15,16)</sup>。声帯は覚醒時には、外転が不十分となるが、内転や閉鎖は正常とされている。また、ジアゼパム麻酔下に、MSA 患者の声帯を観察した研究で



は、軽度の声帯外転麻痺のある場合には、覚醒時には声帯は正常者と同様に吸気時にやや外転し、呼気時にはやや内転する。しかし、麻酔下においては、奇異性運動（吸気時に内転、呼気時に外転）すると報告している<sup>6)</sup>。この現象は、MSA 患者の病期により進行し、覚醒時の声帯の開大障害が高度になる時には麻酔下の声門は閉鎖してしまうとされている。したがって、自然睡眠中に無呼吸が起こったときにも MSA 患者では声帯が閉塞する現象が見られる可能性がある。今回の我々の結果は、自然睡眠時下に無呼吸を覬測し、上気道の閉塞に伴い声帯にも閉塞を確認したもので、この結果は、麻酔下での結果に一致している。咽頭ファイバーでは、リアルタイムに覬察が行え、MRI では、0.75 秒間隔でしか覬察できないために奇異性運動が生じているかどうかは分からないが、我々の結果は上気道を同時に覬測し得たために上気道閉塞と声帯閉塞とが同時に進行していくことが確認され、これは咽頭ファイバーでは覬察し得ない所見である。

多系統萎縮症患者の声帯麻痺には延髄疑核の神経細胞が脱落し、声帯外転筋のみの神経原性変化が生じる特異な現象とされている。これらは、Machado-Joseph 病や筋萎縮性側索硬化症のように内転筋外転筋両者に神経原性変化が及ぶ場合には生じない<sup>5)</sup>。睡眠時に見られる声帯開大不全の増悪や奇異性運動の出現について、咽頭ファイバー覬察下の報告では、

夜間の筋トーンの減弱により声帯外転筋のより高度な開大障害を生じ、閉塞すると報告している。さらに、奇異性運動については吸気時の気道内圧の低下が声帯の陥没を生じ、吸気時に見かけ上声帯が狭窄する可能性を報告している<sup>9)</sup>。我々の結果では、軟口蓋の狭窄と声帯の狭窄はほぼ並行して生じている。睡眠時無呼吸症の気道内圧を食道内圧で測定した研究では、睡眠時無呼吸症が高度になるとより気道内圧も低下することが知られている<sup>12)</sup>。したがって、高度に気道内圧が低下したときに吸気時に声帯が陥没する可能性は否定できない。

しかし、声帯の狭窄は軟口蓋の狭窄が高度でないときから生じるので、軟口蓋の動きと声帯の動きが呼吸統御中枢の障害により連動して狭窄を生じた可能性も考えられる<sup>13)</sup>。今回の舌や軟口蓋が萎縮した患者でも、睡眠時無呼吸症が覬察されたことは興味ある事実と考えられる。舌が萎縮し筋トーン低下による舌根沈下が少ない患者でも軟口蓋の狭窄と声帯の狭窄は並行に起こっている。声帯と軟口蓋の神経支配はともに迷走神経支配を受けている。また、多系統萎縮症患者の嚥下障害の研究では、嚥下障害の原因は単に麻痺によるものではなく、食物が上咽頭から食道へ入っていくまでの軟口蓋の筋の連動した動きが障害されて起きることが報告されている<sup>10)</sup>。したがって、睡眠時下に呼吸統御中枢の障害がより明らかになると、前述の声帯の外転筋内転

筋のアンバランスにより声帯閉塞が起きると同様に、軟口蓋の開大閉塞筋のアンバランスが上気道の狭窄を生じた可能性が考えられる。さらに MSA では声帯への刺激により持続する声帯の狭窄が引き起こされるとする報告もある<sup>1)</sup>。咽頭や軟口蓋狭窄による気道内圧の変化が刺激となり、同じ神経支配である軟口蓋と声帯に持続的同時収縮を起こす可能性も考えられる。この点についてはさらに研究が必要である。

MSA 患者の突然死には睡眠時無呼吸の関与も示唆されている。今回の結果からは、睡眠時呼吸障害が高度になると声帯の狭窄も生じるため、肥満で生じる無呼吸患者に用いられる CPAP 治療は無効であると考えられる。むしろ、積極的に speech カニューレ等を用いて気道を確保することが MSA における夜間呼吸障害の治療では重要と考える。

以上、低磁場 MRI を用いて OSAS 患者と多系統萎縮症患者の睡眠時無呼吸の違いについて検討した。MRI 検査は非侵襲的であることから自然睡眠下での声帯や軟口蓋の動きを観察できる有用な手段である。また、気管切開の治療の必要性を明らかにする優れた手段である。今後、パーキンソン病などの他の睡眠時無呼吸を生じる疾患においても研究する必要があると考える。

#### 文献

1) Bannister R, Mathias CJ : Clinical

features and evaluation of the primary chronic autonomic failure syndromes. In *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 4th ed, ed by Bannister R, Mathias CJ, Oxford Univ Press, London, 1999, pp307-316

2) Chokroverty S : The assessment of sleep disturbances in autonomic failure. In *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 4th ed, ed by Bannister R, Mathias CJ, Oxford Univ Press, London, 1999, pp254-262

3) Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC, et al : The sleep apnea syndrome. *Ann Rev Med* 27: 465-484, 1976

4) 磯崎英二、林 理之、林田哲郎、田邊 等、平井俊策 : 多系統萎縮症における声帯外転麻痺-睡眠中の声帯奇異性運動- *臨床神経学* 36 : 529-533, 1996

5) Isozaki E, Matsubara S, Hayashida T, et al : Morphometric study of nucleus ambiguus in multiple system atrophy presenting with vocal cord abductor paralysis. *Clinical Neuropathology* 19: 213-220, 2000

6) Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, et al : Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry 60: 399-402,1996
- 7) 古池保雄、日比野隆一、小野田嶺雄ら : Shy-Drager 症候群にみられた Sleep-apnea-終夜ポリグラフィーによる検討- 自律神経 15 : 226-234, 1978
- 8) 古池保雄、平山正昭、家田俊明ら : 睡眠時呼吸異常の多様性 - Shy-Drager 症候群と睡眠時無呼吸症候群との差異 - 自律神経 35 : 461-468, 1998
- 9) 古池保雄、祖父江逸郎 : 睡眠時呼吸動態のポリグラフィー的研究 自律神経 21 : 197-201, 1984
- 10) Kurihara K, Kita K, Hirayama K, et al : Dysphagia in multiple system atrophy-radiological and manometric study. Rinsho Shinkeigaku 33: 271-277,1993
- 11) Low PA, Suarez GA, Benarroch EE : Clinical autonomic disorders: Classification and clinical evaluation. In Clinical Autonomic Disorders, 2nd ed, ed by Low PA, Lippincott-Raven Publishers, New York, 1997, pp3-13
- 12) Malone S, Liu PP, Holloway R, et al : Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy :Effects of continuous positive airway pressure. Lancet 338: 1480-1484,1991
- 13) 室賀辰夫、古池保雄、日比野隆一ら : Shy-Drager 症候群の Snores 自律神経 16 : 320-327, 1979
- 14) Isono S, Shiba K, Yamaguchi K, et al : Pathogenesis of laryngeal narrowing in patients with multiple system atrophy. J Physiology 536: 237-249,2001
- 15) Williams A, Hanson D, Calne DB : Vocal cord paralysis in the Shy-Drager syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 42: 151-153,1979
- 16) 安田武司、千田康博、古池保雄ら : Shy-Drager 症候群における両側声帯開大障害 (Gerhardt 症候群) の合併 臨床神経学 29 : 1232-1236, 1989
- 17) Yoshida K, Fukatsu H, Ando Y, et al : Evaluation of sleep apnea syndrome with low-field magnetic resonance fluoroscopy. Eur Radiol 9: 1197-1202, 1999

Parkinson 病における MIBG 心筋シンチグラフィー所見と  
発症年齢、罹病期間との関係について

浜田健介、平山正昭、渡辺宏久、小林麗、伊藤宏樹、祖父江元  
(名古屋大学医学部神経内科)  
家田俊明 (四日市市立四日市病院神経内科)  
古池保雄 (名古屋大学医学部保健学科)

パーキンソン病 (PD) において MIBG シンチグラフィーの H/M 比の低下を認めるとの報告はこれまでに数多くなされている。しかし H/M 比が保たれている症例も 10%~20% 存在し、どのような症例で保たれているかについての十分な検討はなされていない。そこで今回我々は PD における発症年齢、罹病期間と H/M 比との関係について調べた。65 歳以上の高齢発症では 65 歳未満の発症に比べ H/M 比は有意に低下しており、発症初期から高度の低下を認める例も数多く存在した。45 歳未満の若年発症では 50% の症例で H/M 比は正常であり、20 年以上の経過を有しながら低下を認めない例も存在した。

A. 【背景】

$^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) は交感神経終末においてノルエピネフリン (NE) と類似の挙動を示す核医学トレーサーである<sup>1)</sup>。Na 依存性の特異的神経内摂取機構 (uptake 1) を介して交感神経終末に摂取され、種々の心疾患や神経変性疾患における心臓交感神経機能の評価に用いられている。パーキンソン病 (PD) では Hakusui らの報告<sup>2)</sup>以来、発症早期より MIBG の心臓への集積低下を認めることが報告されており<sup>3)4)5)6)7)</sup>、他の神経変性疾患との鑑別に用いられている<sup>8)9)10)</sup>。しかし必ずしもすべての症例で MIBG の心臓への集積が低下しているわけではなく、集積の保たれている症例も 10~20% 存在する。これまで Hohen and Yahr (HY) の重症度が軽い例や罹病期間の短い例では H/M 比の低下が軽度であるとの報告<sup>11)</sup>はあるものの、発症年齢に着目した検討はなされていない。

B. 【目的】

PD 患者における発症年齢、罹病期間と MIBG シンチ所見の関係について検討した。

C. 【研究方式】

外来通院または入院中で明らかな PD の家族歴と心疾患の既往がない患者 100 人 (男性 59 人女性 41 人、発症時年齢  $60 \pm 13$  歳、検査時年齢  $66 \pm 11$  歳、罹病期間  $6 \pm 6$  年)、age match させたコントロール (C) 群 20 人 (男性 10 人女性 10 人、検査時年齢  $68 \pm 10$  歳) を対象とした。PD 患者のうちが 44 歳以下で発症した 12 人を若年発症 (J) 群、45 歳以上 64 歳以下で発症した 50 人を壮年発症 (M) 群、65 歳以上で発症した 38 人を高齢発症 (O) 群とした。Gelb らの診断基準<sup>11)</sup>で possible または probable を満たし、HY 分類では I 度 11 人、II 度 29 人、III 度 47 人、IV 度 11 人、V 度 2 人であった。

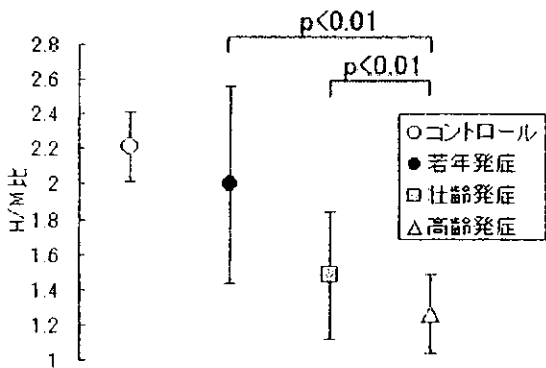
$^{123}\text{I}$ -MIBG を経静脈的に  $111\text{MBq}$  投与し、3~4 時間後に撮影した Planar 正面像にて心臓 (H) と縦隔 (M) に関心領域を設定し、同部位の平均カウント比を心臓縦隔 (H/M) 比として算出した。

統計計算は、2 群間の有意差検定には Mann-Whitney の U 検定、3 群間以上の有意差検定には Kruskal-Wallis 検定を用い、

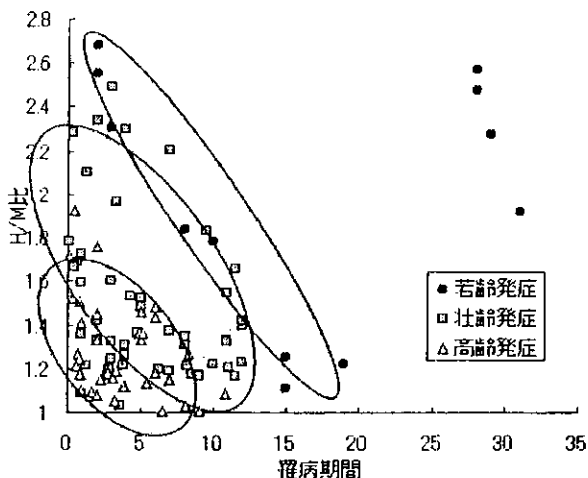
さらに多重間検定に Scheffe の方法を用いた。p<0.05 を有意とした。

D. 【図表】

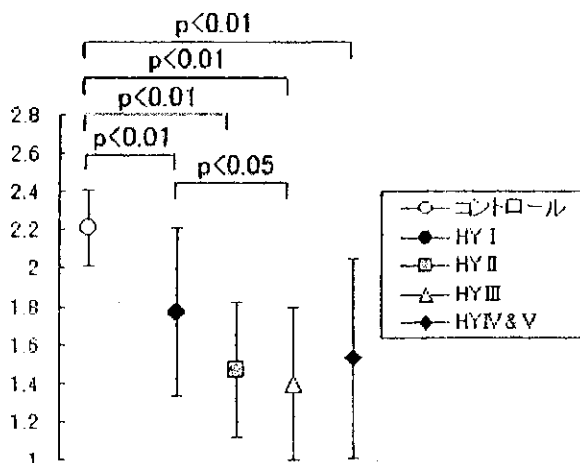
(図 1) 発症年齢と H/M 比



(図 2) 罹病期間と H/M



(図 3) HY の重症度と H/M 比



E. 【結果】

PD 群は C 群と比して H/M 比の有意な低下を認めた (PD 群  $1.46 \pm 0.40$ 、コントロール群  $2.18 \pm 0.26$ 、 $p < 0.001$ )。

H/M 比 2.0 を正常下限のカットオフ値とすると、PD 群全体では 88% の症例で下限以下の低値を示した。J 群では 50%、M 群では 12%、O 群では 0% の症例が低値を示した。コントロール群では 10% の症例が低値を示した。

発症年齢で分けた J 群、M 群、O 群の 3 群間で検定を行うと、J 群と O 群、M 群と O 群の間に有意差を認めた (J 群  $2.00 \pm 0.56$ 、M 群  $1.49 \pm 0.36$ 、O 群  $1.27 \pm 0.22$ 、J 群 v.s. M 群 n.s.、J 群 v.s. O 群  $p < 0.01$ 、M 群 v.s. O 群  $p < 0.01$ ) (図 1)。

発症からの経過年数に着目すると、罹病期間が 3 年未満の症例 36 例では 14% の症例が正常値を示したが、3 年以上 8 年未満の症例 34 例では 9%、8 年以上 20 年未満の症例 26 例では 0% となり、経過とともに正常値を示す症例は減少する傾向が見られた。しかし 20 年以上の経過を持つ 4 例では 75% の症例が正常値を示し、残りの 1 例も 1.9 以上であった。(図 2)。この 4 例はすべて J 群であり、遺伝子診断の同意が得られた 1 例では Parkin 遺伝子の変異を認めた。

そこで発症 20 年以上経過し H/M 比に低下のない特異な 4 例を除き、J 群、M 群、O 群の 3 群間において共分散分析を用い、罹病期間の隔たりを調整した上で H/M 比に差が見られるか検討を行ったところ、J 群と O 群、M 群と O 群の間に有意差を認めた (J 群 v.s. M 群  $p = 0.08$ 、M 群 v.s. O 群  $p < 0.01$ 、J 群 v.s. O 群  $p < 0.001$ )。

HY の重症度別に I 度、II 度、III 度、IV & V 度の 4 群に分けて多重検定を行ったところ、HY I 度と HY III 度の間で  $p < 0.05$  の有意差を認めたが、他の重症度間では認めな

かった (図3)。

C群とPD患者HY分類各群との2群間の比較では、I度、II度、III度、IV&V度のすべての群においてC群との間に $p<0.01$ の有意差を認めた。

#### F. 【考察】

我々はPD100例を用い、発症年齢および罹病期間とMIBG心筋シンチ所見との関係を明らかにした。

通常MIBG心筋シンチでは静注15分後に撮像する早期像と3~4時間後に撮像する後期像があるが、PDではfalse normalをさけるために後期像が重要であるとの報告があり<sup>9)</sup>、今回の検討では後期像に着眼して検討を行った。また発症年齢については45歳以上の発症例ではARJPは極めて少ないとの報告を認める<sup>12)</sup>ことから45歳未満と45歳以上にまず分類し、更に社会通念上の老人とされる65歳以上と65歳未満に分類して検討を行った。

発症年齢によるMIBG心筋シンチ所見の特徴の一つは、O群は他の2群に比べてH/M比は有意に低く、罹病初期よりH/M比の高度の低下を認める症例の割合も多いことであった。これは共分散分析を用い、罹病期間の隔たりを調整した上でもやはり有意に低値であった。このことは、MIBG心筋シンチの異常が主に発症年齢により規定され、年齢が上昇するにつれ異常の出現頻度が増加することを示していると考えられた。

第2の特徴は、J群では集積の保たれている症例が50%と多いことであった。罹病期間に着目してもM群、O群では発症初期からH/M比が低下している症例を多く認め、8年以上の経過でH/M比が2.0以上の症例はなかった。一方J群では発症8年未満でH/M比が2.0未満の症例は見られず、20年以上の経過を有する4例中3例におい

てH/M比が2.0以上であり、残りの1例も1.9以上であった。さらにこの4例中、同意を得られた1例においてParkin遺伝子の変異を認めた。これまでにARJPのMIBG所見に関する報告はないが、このことはARJPの中に長期経過例であってもH/M比の低下しない症例が存在することを示唆しており、他の3例もARJPである可能性が考えられた。

MIBG心筋シンチは、集積低下を認めるPDと集積の低下を認めない多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症などの鑑別に有用とする報告<sup>9)10)11)</sup>が蓄積されている。本検討でも、PD症例ではMIBGの集積の低下が高率に認められたものの、軽症例や発症早期例、さらには45歳未満の若年発症例では、集積の低下を認めない症例も認められた。MIBG心筋シンチを、パーキンソニズムをきたす疾患の鑑別診断として用いる場合、発症早期例や45歳未満の発症例ではfalse negativeを生ずる可能性があり、留意する必要があると思われた。

#### G. 【結語】

今回PD100例のMIBG心筋シンチ所見を検討した。H/M比は89%の症例で2.0以下に低下していた。高齢発症群では、H/M比は他の群に比べ有意に低下しており、また罹病期間初期より高度に低下している症例も多く認めた。若年発症群では、H/M比の保たれている症例を多く認め、20年以上の経過を有しながら低下を認めない例も存在し、これらにはARJPの含まれている可能性のあることを指摘した。

#### H. 【引用文献】

- 1) Wieland DM, Wu JL, Brown LE, et al. Radiochemistry and radiopharmaceuticals: Radiolabeled

- adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with I-131 iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 21:349-53,1980
- 2) Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, et al. A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 49:81-4,1994
  - 3) Hirayama M, Hakusui S, Koike Y, et al. A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 53:230-4,1995
  - 4) Yoshita M, Hayashi M, Hirai S: Related Articles Decreased myocardial accumulation of 123I-meta-iodobenzylguanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 19:137-42,1998
  - 5) Iwasa K, Nakajima K, Yoshikawa H, et al. Decreased myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 97:303-6,1998
  - 6) Braune S, Reinhardt M, Bathmann J, et al. Impaired cardiac uptake of meta-[123I]iodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure. *Acta Neurol Scand* 97:307-14,1998
  - 7) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:189-94,1999
  - 8) Yoshita M. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci* 155:60-7,1998
  - 9) Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 53:1020-5,1999
  - 10) Taki J, Nakajima K, Hwang EH, et al. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med* 27:566-73,2000
  - 11) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56:33-9,1999
  - 12) Oliveri RL, Zappia M, Annesi G, et al. The parkin gene is not involved in late-onset Parkinson's disease. *Neurology* 57:359-62,2001

## 未治療パーキンソン病における筋交感神経活動障害と発症年齢の関係

伊藤宏樹、浜田健介、小林 麗、平山正昭、  
祖父江元（名古屋大学神経内科）  
古池保雄（名古屋大学保健学科）

パーキンソン病患者の筋交感神経活動の障害について発症年齢との関係を検討した。未治療軽症患者でも高齢発症であるほど潜在的ではあるが筋交感神経活動の障害を認めた。高齢発症 PD 患者では発症早期より起立性低血圧など自律神経障害に注目していく必要がある。

### A. 背景

パーキンソン病 (PD) は、運動機能障害が主体の疾患であるが様々な自律神経障害を伴うこともある<sup>1)</sup>。特に筋交感神経活動 (MSNA) の障害は起立性低血圧 (OH) を引き起こし問題になることがある。以前我々は3年以上経過した薬物治療中の PD 患者で高頻度に MSNA の障害を認めることを報告した。しかし、PD 治療薬が OH を増悪させることもあり疾患そのものによる交感神経障害を評価することは難しい。そこで、今回は薬物治療開始前の初期の PD 患者を対象に選び、交感神経機能の評価を行った。

### B. 目的

PD 患者を対象に MSNA 障害と発症年齢との関係を抗パーキンソン病薬による治療歴のない発症早期の症例で検討する。

### C. 研究方式

#### ①対象

46歳以上発症の遺伝歴のない PD 患者で、抗パーキンソン病薬による治療歴がなく、発症3年以内、Yahr 重症度 1-3 の症例を対象にした。高血圧、心疾患、糖尿病の合併のある症例は除外した。今回の対象患者は、14例 (男9例、女5例) で、検査時年齢  $66 \pm 10$  歳 (46~81歳)、発症年齢  $64 \pm 10$  歳 (46~78歳)、経過年  $1.3 \pm 0.9$  年 (0.5~3年) で、Yahr 重症度 1度 9例、2度 4例、3度 1例であった。

#### ②負荷

臥位にて10分以上安静を保った後、20度、40度、60度、各5分の間他動的段階的 head-up tilt を行った (起立負荷試験)。また、安静臥位にて  $3 \mu\text{g}/\text{分}$  で3分間のノルアドレナリン静注 (NA 静注試験) を行い、末梢交感神経の脱神経過敏を評価した<sup>2)</sup>。

#### ③測定項目

トノメトリ法にて連続血圧を測定した。MSNA は膝窩部で後脛骨神経よりマイクロニューログラフィーにて記録し



た。MSNA は、全波整流積分し、1 分間ごとのバースト数 (burst rate) にて評価した。末梢神経束に針先が刺入され支配筋からの求心性神経活動は確認できるが、バルサルバ負荷などで交感神経を賦活しても MSNA バーストが確認できない場合を MSNA 記録不能とした。

起立負荷時血圧変動は 60 度 head-up tilt 5 分後の収縮期血圧を安静臥位時と比較した。NA 試験は静注 3 分後の収縮期血圧を静注前の血圧と比較した。

#### ④統計処理

データは、平均±標準偏差にて表した。発症年齢を独立変数として単回帰分析を行い、 $P < 0.05$  を有意とした。

### D. 研究結果

#### ①安静時収縮期血圧

図 1 に示す。発症年齢との相関はなかった。

#### ②起立負荷試験

図 2 に示す。収縮期血圧が 20mmHg 以上低下した OH 陽性例は 2 例のみであったが、発症年齢と起立負荷時血圧変動は有意な負の相関があった(発症年齢が高いほど起立時血圧低下が大きい)。

#### ③NA 静注試験

図 3 に示す。収縮期血圧が 25mmHg 以上上昇した NA 過剰昇圧反応は 3 例のみであったが、発症年齢と NA 試験時収縮期血圧上昇とは有意な正の相関があった(発症年齢が高いほど NA 試験時血圧上昇が大きい)。

#### ④安静時 MSNA

図 4 に示す。63 歳以上の症例では全例 MSNA が記録不能であった。

### E. 結論

発症早期の未治療例においても、高齢発症である程、潜在的ではあるがより強い末梢筋交感神経活動の障害を認めた。高齢発症患者では運動障害発症とほぼ同時期に軽度ではあるが交感神経活動障害が認められ、発症早期の病変の拡がりの方がより広範であることがわかった。高齢発症 PD 患者では発症早期から起立性低血圧など自律神経障害に注目していく必要がある。

### F. 引用文献

- 1) Montastauruc JL, Senard J, Rascol O, Rascol A: Autonomic nervous system dysfunction and adrenoceptor regulation in Parkinson's disease. *Advances in neurology* vol.69 Parkinson's disease, Battistin L et al ed. Lippincott-Raven, 1996, pp377-381.
- 2) 家田俊明: ノルアドレナリン静注試験. 自律神経機能検査 第 3 版、日本自律神経学会編、文光堂、2000, pp172-176.

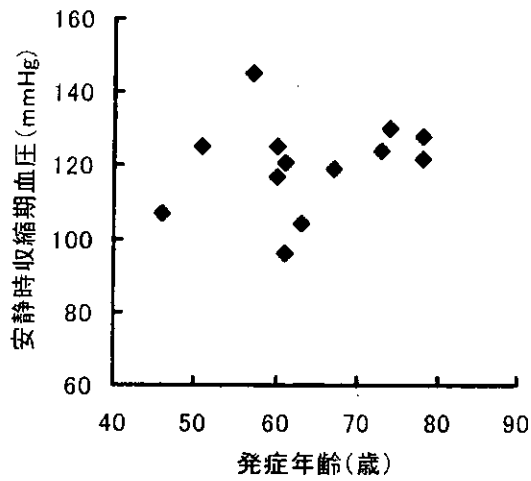


図 1 . 安静時収縮期血圧と発症年齢  
相関を認めない。

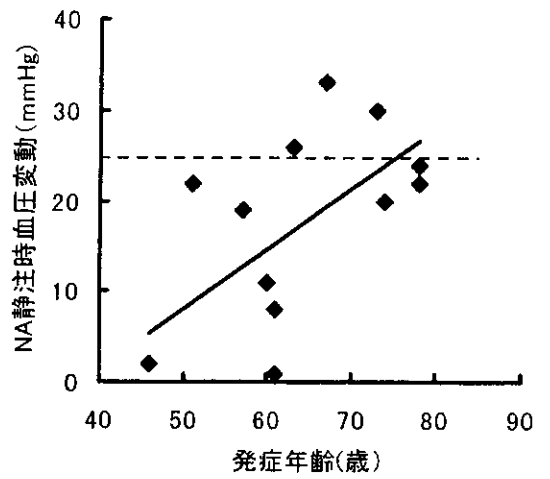


図 3 . NA 静注時血圧上昇と発症年齢  
有意な正の相関あり  
( $R^2=0.32$ ,  $P<0.05$ )

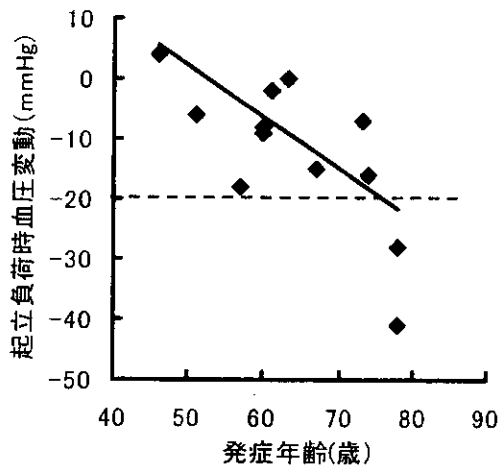


図 2 . 起立時血圧変動と発症年齢  
有意な負の相関あり  
( $R^2=0.40$ ,  $P<0.05$ )

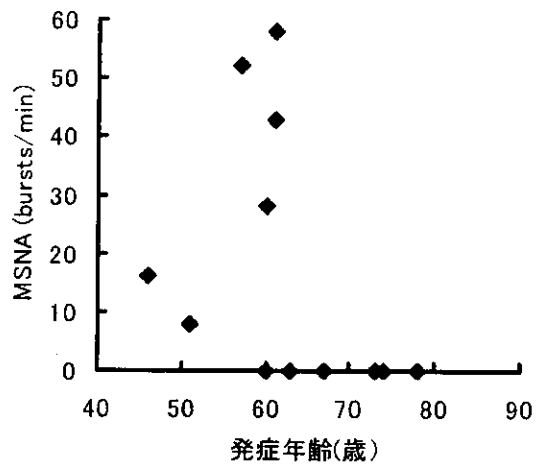


図 4 . MSNA と発症年齢  
相関は認めないが 63 歳以上の症例は全例 MSNA 記録不能であった。

厚生省長寿科学総合研究  
「高齢者の生活障害の要因と評価に関する研究」

平成13年度班会議  
公開シンポジウム

報告集

## Binswanger脳症における起立時脳血流低下－頸動脈超音波検査による検討－

渡辺正樹<sup>1)</sup>、伊藤宏樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 渡辺クリニック（〒460-0004 名古屋市中区新栄町1-3 SL医療グループ）

<sup>2)</sup> 名古屋大学神経内科

要旨: Binswanger脳症例（B群）に対して、頸動脈超音波検査（Duplex法）を用いて、臥位から座位へ体位変換時の頸動脈血流を測定し、起立時脳血流低下の程度を評価した。総頸動脈末端で計測した拡張期最低流速（Min）、時間速度積分（TVI）、一回拍出量（SV）の座位時低下率はいずれもB群で対照例（C群）より大きく、Minでは有意差がみられた。C群では有意差はみられないものの加齢とともにこれらの低下率は増加していった。B群では起立時血圧低下率とTVI、SV低下率が有意に相関し、起立時血圧低下にともなう脳血流低下が推定された。この相関はC群ではみられず、B群の脳血流自動調節能障害を示唆する所見と考えられた。

Key words: Binswanger脳症、超音波検査、頸動脈、起立、脳血流