

はじめに

血圧の変動に際して脳血流を一定に保つ自動調節能が働くが、脳虚血時にはこれが障害されている病態が想定される。特に起立性低血圧の場合には脳虚血が起こる可能性があり¹⁾²⁾、脳血流量の評価が重要である。評価手段として種々の方法があるが、頸動脈超音波検査(Doppler法)による頸動脈血流測定が最も簡便である。

Binswanger脳症は脳血管(特に細小動脈)の動脈硬化が大脳白質を中心とした広範な虚血の主因とされる^{3)~5)}。しかし、それ以外に起立時血圧低下⁶⁾⁷⁾、圧受容器反射機能障害⁸⁾など起立時の血圧調節機能低下も報告されており、起立時の脳血流異常が病態に関与する可能性がある。そこで我々はBinswanger脳症および大脳白質病変のない対照例に対して頸動脈超音波検査を行い、臥位と座位の頸動脈血流量を測定し、起立時血圧変動と頸動脈血流の関連を両者で比較した。そしてBinswanger脳症において起立時血圧変動が脳血流に及ぼす影響を検討したので、その結果を報告する。

対象

Binswanger脳症の臨床診断はBennettら⁹⁾の基準を参考にして以下のように定義した。すなわち臨床的に血管障害の危険因子、脳局所巣症候、大脳皮質下障害(歩行障害、ハークキソソ症候、尿失禁など)のうち二つ以上が存在し、臨床症状や経過よりアルツハイマー病、多発性硬化症、白質ジストロフィー、歯状核赤核淡蒼球小体萎縮症、一酸化炭素中毒、薬物および放射線性の脳症などを除外したものとした。さらに頭部CTにて両側性で広範なleukoaraiosis、大脳基底核などにも虚血巣を認め、かつ大脳皮質病巣のない例とした。leukoaraiosisは、Aharon-Peretzら¹⁰⁾の分類でG-3(脳室周囲に連続的にみられる)およびG-4(脳室周囲および放線冠に連続的にみられる)のものとした。独歩可能な例に限定し、痴呆の有無は診断条件にしなかった。これにより18例(男性7例、女性11例: 58~81歳、平均72±7歳)を選出し、B群とした。改訂長谷川式簡易痴呆スケール(HDSR)は17~30点、平均25.7点であった。

対照例は、めまい、頭痛、ふらつきなどの自覚的症状のみで独歩にて受診し、慢性の立ちくらみ、失神や一過性脳虚血発作の既往をもたず、神経学的症候を診察時に認めず、CT上leukoaraiosisが軽度以下、すなわちAharon-Peretzら¹⁰⁾の分類でG-0(なし)、G-1(側能脳室前角あるいは後角に限局する)のもので、画像上大脳皮質や脳幹に病巣のない例とし、55歳以上の連続101例(男性30例、女性71例: 平均年齢72±7歳)を選出し、C群と

した。さらにC群を69歳以下（34例）、70歳代（51例）、80歳代（16例）と3つの年代に分類した。B群、C群とも糖尿病例は予め除外した。降圧薬はカルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、 β 拮抗薬服用例のみとしたが、B群は12例（67%）、C群は59例（58%）で検査時に降圧薬を内服していた。またC群において各年代で降圧薬服用頻度に差はなかった。

方法

まずhead-up tilt試験により起立時の血圧変動を観察した。被験者を電動式自動起立テーブル（OG技研社製）に安静臥床させ、オロメトリック法非観血的自動血圧測定装置（日本コリン社製：LIST MINI BP-8800/NC）を用い、1分毎に血圧を測定した。5分間臥位安静後、約30秒で90° tilt upを行い、10分間起立負荷した。起立時は着地させた。臥位時と立位時の平均収縮期血圧（mmHg）を求め、 $(\text{臥位時血圧} - \text{立位時血圧}) / \text{臥位時血圧} \times 100$ を低下率（%）とした。

次にDuplex法による頸動脈超音波検査を行い、頸動脈血流の情報を観察した。左右の総頸動脈の長軸像を描出し、総頸動脈終末部においてDoppler beamと血管の角度が60°以内になるよう入射角を補正し、パルスドプラー法で血流速度波形を得た¹¹⁾。一心拍の間に総頸動脈で観察される拡張期最低流速（Min:cm/s）、時間速度積分（TVI:cm）、一回拍出量（SV:ml）を算出し、脳血流の代用とした。Minは血流速度波形の縦軸の最低値で末梢血管抵抗を、TVIは一波形の総面積で一心拍で血流が移動した距離を、SVはTVIに血管断面積を乗じた値で一心拍で移動した血流量を表す。そして臥位から座位（被験者を台に腰かけさせ、足を垂らして着地させない状態にする）へ体位変換させ、各体位におけるMin、TVI、SVを測定し、左右の平均値を求めた。そしてMin、TVI、SVについて、 $(\text{臥位時} - \text{座位時}) / \text{臥位時} \times 100$ を算出し、それぞれの低下率（%）とした。なお一側のMinが他側の1/2以下の例は予め除外した。

しかるのちにMin、TVI、SVやこれらの低下率をB群とC群で比較した。また血圧低下率とMin、TVI、SVの低下率の相関を両群で調べた。データは平均値±標準偏差で示した。統計的処理は、多群間の比較には一元配置分散分析（ANOVA）を行い、有意差のある場合に2群間をt検定で行った。また相関関係はPearsonの相関係数で表した。p < 0.05を有意差ありとした。

結果

臥位におけるMin、TVIはB群において低値であったが、有意ではなかった。またC群においてMin、TVI、SVは年代が増すごとに低下し、Minでは有意差がみられた(表1)。起立負荷時のMin低下率はB群がC群より有意に($P < 0.01$)大きかった。またC群において加齢とともにいずれの低下率も大きくなっていったが、有意差は得られなかった(表2)。

B群において起立負荷時の血圧低下率とTVI、SV低下率は有意の正相関がみられたが(それぞれ $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$)、C群では相関しなかった(図1)。C群において年代別に調べると、各年代とも正相関しなかったが、Min、TVI、SV低下率とも80歳代において血圧低下率との相関係数が最も高かった(図2)。なおB群において各低下率とHDSRの間に相関はみられなかった。

考察

今回の検討では、脳血流の状態を評価するため総頸動脈の超音波検査を用いたが、この測定値が実際に脳血流を反映しているか否かについてまず疑問が残る。総頸動脈血流には外頸動脈にて頭蓋外に流れる血流も含まれるが、その70%は内頸動脈に流れる¹²⁾。総頸動脈血流の変化の多くの部分は内頸動脈の血流変化を反映していると考えられる。また体位を変換して脳血流変動を定量化するために簡便な方法を用いるのが望ましく、超音波検査による頸動脈血流測定が適切と思われた。次に今回の検討では超音波検査の手技的理由から座位での頸動脈血流を測定し、起立時の血圧変動と対応させた。また比較的若い対照例でも臥位から座位への体位変換により頸動脈血流低下がみられたため、座位時頸動脈血流の低下を以て脳血流自動調節能障害とするのは困難と思われた。しかしBinswanger脳症群では頸動脈血流低下ばかりでなく、血圧低下と相関したことより、この場合は自動調節能障害と規程してよいと考えられた。

以上のような方法で、Binswanger脳症における起立時脳血流低下の程度について検討した。Binswanger脳症群では同年代の対照群に比して、臥位から座位への体位変換時のMin、TVI、SV低下率が大きく、Minにおいて有意差が得られた。さらにBinswanger脳症群では起立時血圧低下率と座位変換時のTVI、SV低下率が有意に正相関した。TVI、SVは一心拍で総頸動脈を通過し頭蓋内へ流入する血流の移動距離、量を表すので、起立時血圧低下により脳血流が低下したことが間接的に証明された。一方、対照群では70歳代以下は相関せず、80歳代のみ同様な傾向がみられ始めた。すなわち生理的加齢では、80歳代あたりから起立時血圧低下が脳血流低下に直結する可能性が出始め、Binswanger脳症ではその危険性がよ

り高いといえた。本症では脳血流の自動調節能も病的に老化が進行している可能性が示唆された。

Binswanger脳症の大脳白質における広範な不全軟化は細小動脈の線維性肥厚による血流不全が主因といわれ³²⁻⁵²、外膜肥厚の程度はCT上のleukoaraiosisと正相関する¹³²。細小動脈外膜肥厚の原因として、高血圧が第一に挙げられるが^{142,152}、単に生理的加齢のみによっても進行する^{42,52}。Binswanger脳症では生理的加齢を越えた病的加齢のため高度な細小動脈硬化が生じ、大脳白質を中心として広範な脳虚血に至ると推定されるが、その過程で脳血流自動調節能障害が起こると考えられる。脳血流自動調節能障害は80歳あたりから現われ始め、Binswanger脳症ではより強かったという今回の結果は、脳血流自動調節能障害がある程度、大脳白質細小動脈硬化と相関することを示唆している。今回、対象としたBinswanger脳症群は比較的軽症で、また知的機能と脳血流低下率が相関しなかったことより、脳血流自動調節能障害はBinswanger脳症の初期からみられる異常であり、重症化に伴い強くなるとはいえなかった。我々は本症において起立時血圧低下が症状の進行とともに強くなることを報告しているが⁷²、これが病初期から既に存在する脳血流自動調節能障害に加わるため、起立時脳血流低下が大きくなり、症候が増悪すると推定される。

大脳白質の細小動脈硬化が脳血流自動調節能障害を引き起こす機序として以下の仮説が考えられる。第一は血管性調節不全で、血管内圧の変化に対して血管の収縮・拡張反応が十分でないため血流低下が起こるといえるものである。脳血流は脳灌流圧／血管抵抗として規程され、血管抵抗は内径の4乗に反比例する。抵抗血管である細小動脈が硬化を起こすと、外膜肥厚による拡張不全に加えて、血管狭窄のため血管抵抗が上昇し、血圧（脳灌流圧）の低下に反応できない。第二として、血液中の炭酸ガスの変化を血管が感知し、脳血流を調節することが知られているが¹⁶²、細小動脈硬化によりその化学的調節機能が低下することも考えられる。第三として、神経性調節不全も考えられる。脳血管には豊富な自律神経が分布し¹⁷²、頸部交感神経系^{182,192}や脳幹部²⁰²などからの支配により調節されているが、細小動脈硬化のため効果器としての役割が低下する以外に、分布する自律神経自体にも変化が起きる可能性もある。いずれにしてもBinswanger脳症例を管理する場合、起立時の脳血流低下をに留意することは重要であり、そのスクリーングとして頸動脈超音波検査はきわめて有用と考えられる。

Table 1. Carotid artery flow in the control and Binswanger's encephalopathy
on supine position

	{n}	{SBP}	{Min}	{TVI}	{SV}
Age-matched control					
55-69 y.o.	34	128 ± 19	21.8 ± 4.3	33.2 ± 5.2	10.5 ± 2.2
70-79 y.o.	51	129 ± 18	18.4 ± 5.0	31.4 ± 6.7	10.0 ± 2.2
79- y.o.	16	132 ± 10	15.1 ± 3.6	27.9 ± 6.0	8.7 ± 1.7
total	101	129 ± 17	19.0 ± 5.1	31.5 ± 6.3	10.0 ± 2.2
Binswanger's encephalopathy					
	18	133 ± 12	16.6 ± 4.4	29.7 ± 7.4	10.1 ± 2.4

SBP: systolic blood pressure Min: minimum diastolic flow velocity TVI: time velocity integral
SV: stroke volume Mean ± S.D. ※P < 0.001 ⊙P < 0.01 ○P < 0.05

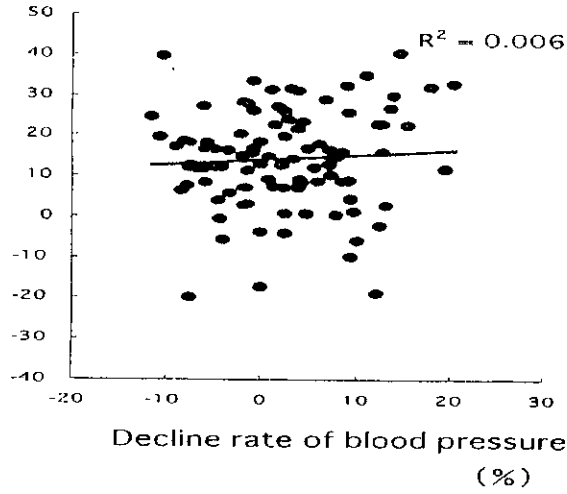
Table 2. Decline rates of Min, TVI and SV in the control and Binswanger's encephalopathy
from supine to sitting position

	{SBP}	{Min}	{TVI}	{SV}
Age-matched control				
55-69 y.o.	2.3 ± 1.6	17.5 ± 10.6	13.9 ± 6.9	12.5 ± 10.1
70-79 y.o.	1.8 ± 7.8	21.1 ± 11.0	16.6 ± 10.5	15.0 ± 12.8
79- y.o.	4.8 ± 7.7	21.9 ± 10.9	18.1 ± 9.3	15.3 ± 14.0
total	2.4 ± 7.2	20.0 ± 10.9	16.0 ± 9.3	14.3 ± 12.1
Binswanger's encephalopathy				
	5.6 ± 4.5	27.1 ± 17.4	19.0 ± 8.9	17.2 ± 13.5

Mean ± S.D. ⊙P < 0.01

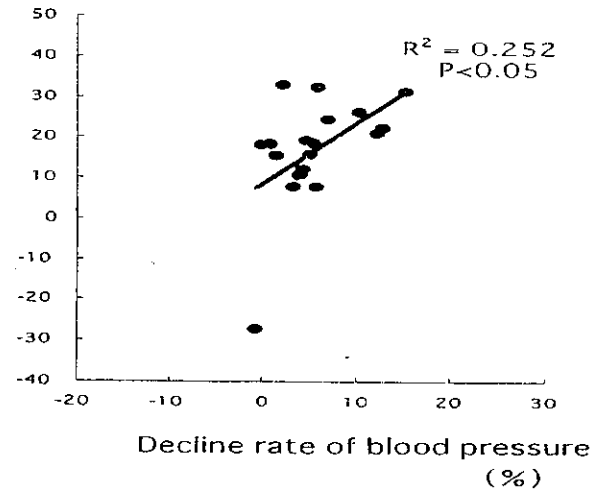
group C

Decline rate of SV (%)



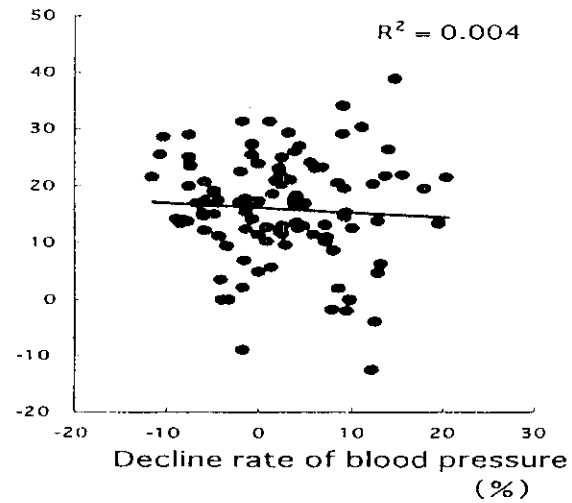
group B

Decline rate of SV (%)



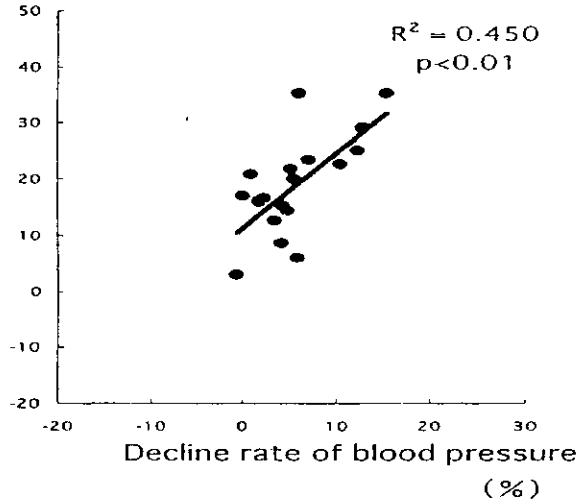
group C

Decline rate of TVI (%)



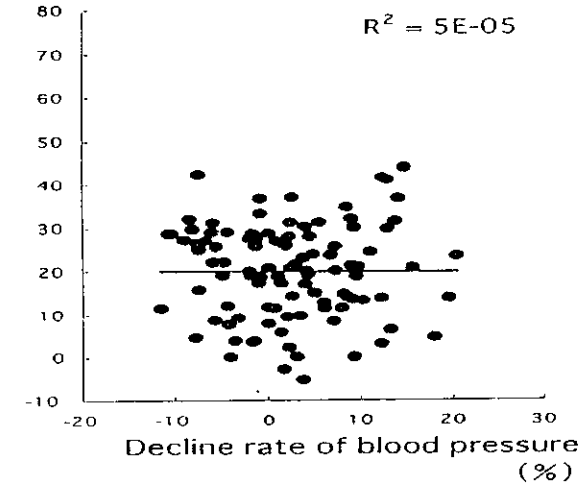
group B

Decline rate of TVI (%)



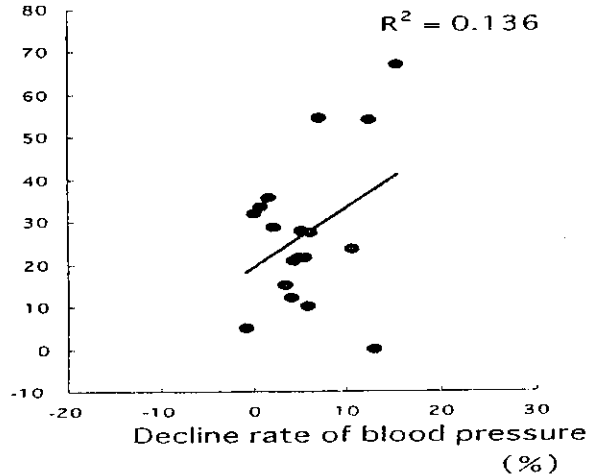
group C

Decline rate of Min (%)



group B

Decline rate of Min (%)



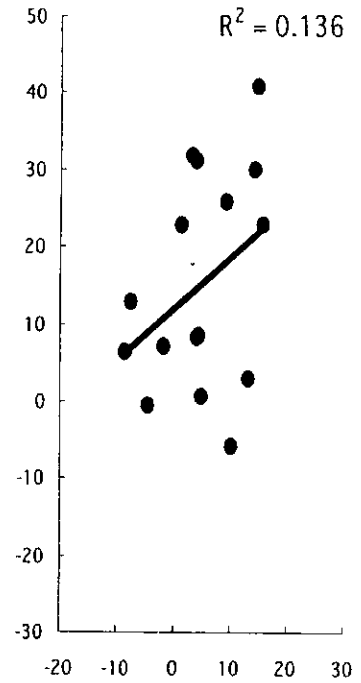
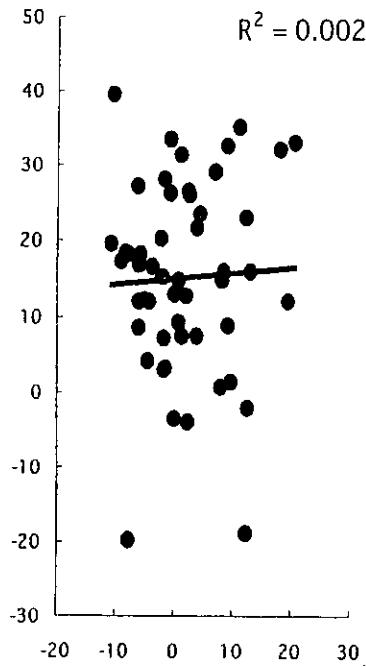
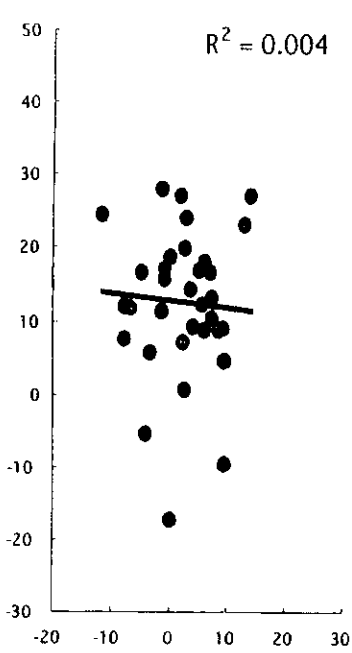
55~69 y.o

70~79 y.o

80 y.o~

Decline rate of SV

(%)



Decline rate of blood pressure (%)

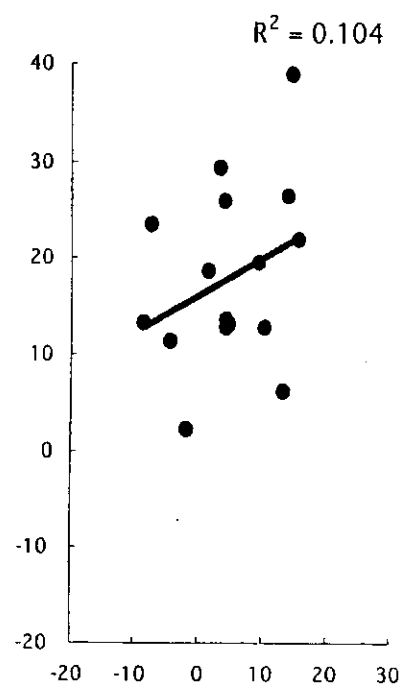
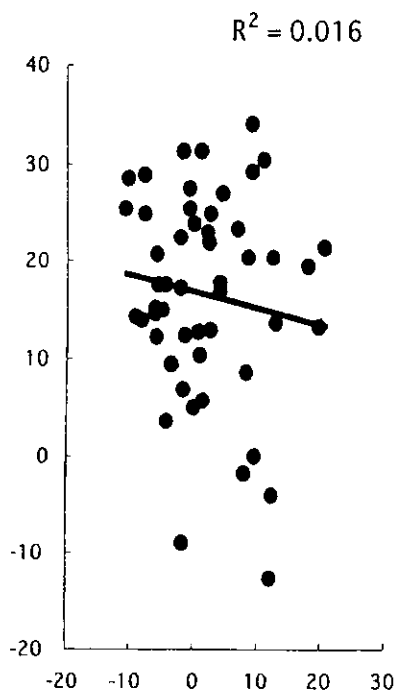
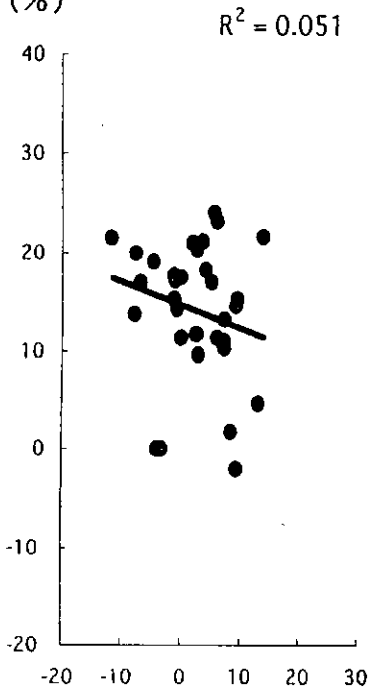
55~69 y.o

70~79 y.o

80 y.o~

Decline rate of TVI

(%)



Decline rate of blood pressure (%)

パーキンソン病における排尿障害

一問診表による検討一

新美由紀

三輪 茂

山名知子

長谷川康博

(名古屋市立東市民病院神経内科)

パーキンソン病 65 人，健常高齢者 106 人を対象とし，当院独自の「神経内科を訪れた方における排尿症状のアンケート」を用いてパーキンソン病の排尿症状について性別，年齢，罹病期間，重症度，および薬物が排尿症状におよぼす影響について検討した．排尿症状はパーキンソン病の半数以上にみられ健常高齢者より有意に多かった．罹病期間と重症度は排尿症状に影響し，年齢は罹病期間と重症度にかかわらず排尿症状に影響していた．

A. 【背景】

パーキンソン病では，半数以上に排尿症状の自覚があり¹⁾，刺激症状と閉塞症状がともにみられるが，刺激症状が若干多いといわれている．しかし，その程度は軽度～中等度で，第一の主訴にはなりにくく，問診するまで患者本人に自覚されていない場合も多く，頻度のわりに排尿症状の実際は把握されにくいと思われる．

B. 【目的】

日常臨床において問診表を用いることで，パーキンソン病の排尿症状について，比較的簡便にその全体像を把握し，特に性差，年齢，罹病期間，重症度，および薬物が排尿症状におよぼす影響について検討する．

C. 【研究方法】

パーキンソン病 (PD) 65人，男性

25人女性40人，年齢(平均) 66 ± 8 歳，罹病期間(平均) 5 ± 4 年，Hoehn-Yahr 1~4，および，健常高齢者 (C) 106人，男性50人女性56人，年齢(平均) 64 ± 8 歳の2群を対象とした．

当院独自の「神経内科を訪れた方における排尿症状のアンケート」(図1)を，外来および入院患者に，本人了解のもとに基本的に自筆にて記入してもらった．検討対象となる排尿症状は，刺激症状が頻尿，夜間頻尿，尿意切迫，切迫性尿失禁で，閉塞症状が排尿開始遅延，排尿時間延長，尿流量低下，尿線狭小化，腹圧排尿，残尿感である．排尿症状の各項目につき頻度または平均値をもとめ，性別，年齢，罹病期間，重症度が排尿症状におよぼす影響について検討した．

図 1 神経内科を訪れた方における排尿症状のアンケート

神経内科を訪れた方における排尿症状のアンケート

(記入あるいは番号に○をつけてお答えください。)

A

- 1) 名前
- 2) 年齢 才
- 3) 身長 cm 診療カード番号
- 4) 体重 kg
- 5) 女性の方のみ a) 出産回数 回 b) 異常分娩 1あり, 2なし
- 6) 排尿症状について、これまで病院にかかったり医師に相談されたりしたことがありますか。
1あり, 2なし
- 7) 以前と比較してお答えください。“はい”または“いいえ”を○でかこんで下さい。回数は大体何回とお答えください。
1. おしっこの回数が増えましたか？
はい いいえ
2. 夜間おしっこにおきる回数が増えましたか？
はい いいえ
3. 夜間何回おしっこの為に起きますか？ () 回
4. おしっこしたくなってから我慢するのが大変になりましたか？ はい いいえ
5. おしっこを我慢できずにもらす事がありますか？
はい いいえ
6. おしっこが出るまでに時間がかかるようになりましたか？ はい いいえ
7. おしっこが出はじめてから終わるまでに時間がかかるようになりまししたか？
はい いいえ
8. おしっこの勢いが弱くなりましたか？
はい いいえ
9. おしっこの線が細くなりましたか？
はい いいえ
10. 腰に力をいれなければおしっこがでないですか？
はい いいえ
11. おしっこした後残った感じがありますか？
はい いいえ
12. おしっこのことについて泌尿器科での精密検査をしてほしいと思いませんか？
はい いいえ

B 尿もれ「失禁」のある方は、以下の1)から7)の問にお答え下さい。

- 1) いつ頃から尿もれがありますか。(一つだけ)
1 日前, 2 月前, 3 年前
- 2) 尿もれの頻度はどれくらいですか。(一つだけ)
1 週一回以内
2 週一回以上あるが毎日はない
3 毎日一から10回以内
4 毎日10回以上ある
- 3) どんな時に尿がもれ易いですか。(複数でも可)
1 咳, くしゃみ, 笑ったりする時
2 走ったり, なわとびをする時
3 トイレに間に合わない
4 緊張する時
5 一日中ちびちびと知らない間にもれる
6 尿意はあるが出にくい
7 排尿の動作や姿勢がとれない
- 4) どんな程度の尿もれですか。(一つだけ)
1 気にならない
2 下着をかえることがある
3 時々オムツやナプキンなどを使うことがある
4 一日中オムツやナプキンなどを使う。
- 5) 尿もれによる生活上の支障がありますか。(一つだけ)
1 ない
2 少しある
3 非常にある
- 6) 尿もれの状態は変わっていますか。(一つだけ)
1 段々良くなっている
2 だいたい同じである
3 段々悪くなっている
- 7) 最後に、日常生活動作についてお答えください。(一つだけ)
1 自力で普通にできる
2 歩行や手足の動きに軽い支障があるが自力でできる
3 一部介助がいり、移動に車椅子や歩行器が必要
4 寝たきり状態である

以上、御協力ありがとうございました

D. 【研究結果】

PDでは、排尿症状が、全ての項目で健常高齢者より有意に多く、また、泌尿器科での精査希望が1割以上にみられた(図2)。PDの約75%に排尿症状がみられ、刺激症状と閉塞症状は同程度みられ、双方をあわせもつ場合が37%みられた。健常高齢者では、男性で女性よりも排尿症状が多いが、PDでは男女差は目立たなくなった。

健常高齢者では年齢が排尿症状へおよぼす影響は少なかったが、PDでは年齢が増加するにしたがい排尿症状が増加し、70代では重症度や罹病期間にかかわらず排尿症状の頻度が多くなった。またPDでは、罹病期間が6年以上になると刺激症状が増加し、10年以上になると刺激症状がさらに増加して夜間頻尿傾向になるとともに、閉塞症状が増加した(図3、図4)。

図2 PDと健常高齢者の排尿症状の比較

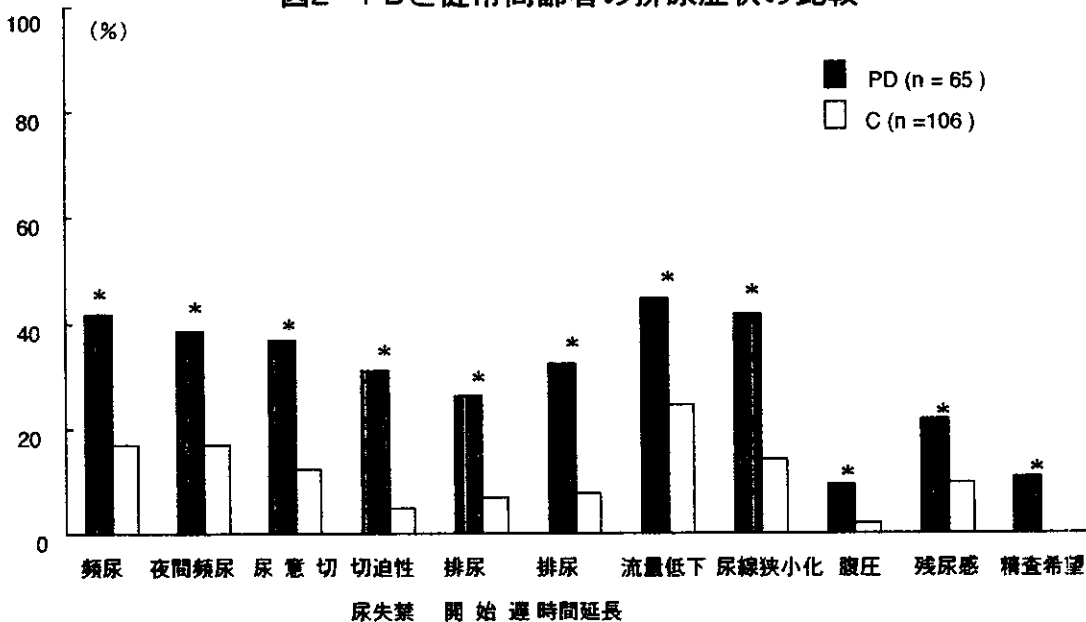


図3 PDの排尿症状と罹病期間

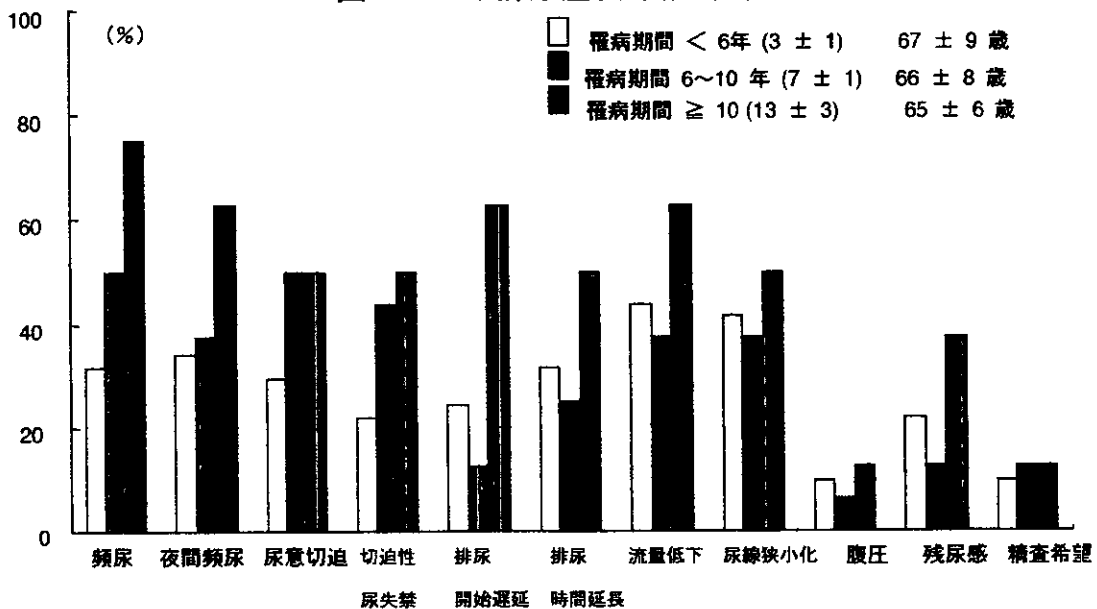
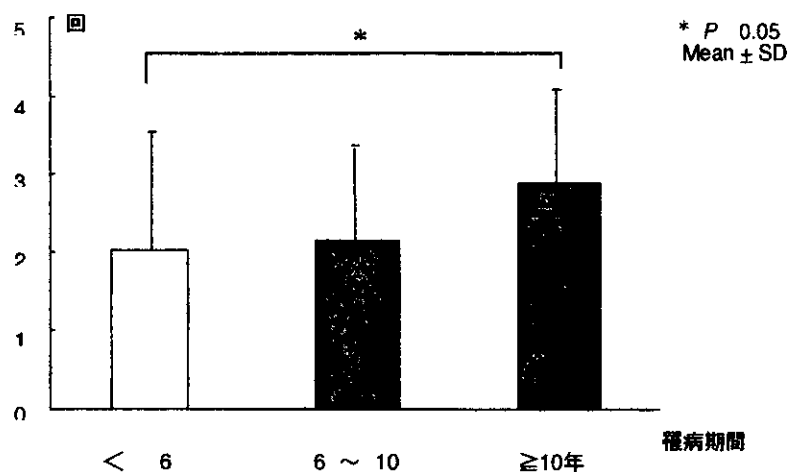


図4 夜間排尿回数



E. 【結論】

PDでは排尿症状が健常者よりも多く約75%でみられ、精査希望もみられた。

刺激症状と閉塞症状が同程度で、双方をあわせもつものが37%と最多であった。多系統委縮症と比較してPDでは刺激症状が主体である点が両者の鑑別に役立っているが²⁾、PD自体はけっして排尿症状を軽視してよい疾患ではなく、閉塞症状も自覚的には高い頻度でみられることは注目すべきである。また、重症度が高いと排尿症状の頻度が増加し、罹病期間と重症度は、排尿症状に影響し、年齢は、罹病期間と重症度にかかわらず排尿症状に影響していた。

近年、PD患者の高齢化や高齢発症のPDが多くなり、PDにとって排尿障害はますます重要な問題となると思われるが、その症状の把握に問診票は有用であると考えられる。

F. 【引用文献】

- 1) 服部孝道, 平山恵造ら :
Parkinson病における排尿障害の研究.
臨床神経 22:702-706, 1982.
- 2) Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M. :
Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997 May;62(5):507-11

高齢パーキンソン病患者における
 ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine (MIBG)
心筋シンチグラフィ

家田俊明¹, 平山正昭², 伊藤宏樹², 浜田健介²,
渡邊宏久², 小林麗², 古池保雄³, 祖父江元²

¹市立四日市病院神経内科, ²名古屋大神経内科, ³名古屋大保健学科

【目的】高齢パーキンソン病患者における ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィを施行し、心臓交感神経の機能を検討する。
【対象と方法】高齢パーキンソン病患者 43 例 (PD 群; 71±7 歳)、高齢正常対照群 38 例 (NC 群; 74±8 歳) を対象に MIBG を施行し、上縦隔に対する心筋の集積の程度 (H/M 比) を年代別に検討した。【結果】PD 群における H/M 比 (早期像) は、80 歳代: 1.25±0.08、70 歳代: 1.35±0.09、60 歳代: 1.48±0.22。一方、NC 群は、80 歳代: 1.68±0.22、70 歳代: 2.01±0.27、60 歳代: 2.10±0.15。【結論】すべての年代において、PD 群の H/M 比は NC 群に比べ低かった。NC 群の H/M 比は、70 歳代までは保たれていたが、80 歳代では低下し、NC 群においても、高齢者では自律神経症候を認めなくても潜在的に心臓交感神経の機能が低下している可能性が示唆された。

【はじめに】

^{123}I -meta-iodobenzylguanidine (MIBG) は norepinephrine (NE) の生理的アナログで、交感神経終末において、NE と同様の摂取・貯蔵・放出の動態を示すと考えられている¹⁾。交感神経刺激によってシナプス間隙に放出された MIBG は、NE が β 受容体に結合し活性を示すのに対し、受容体には結合しないので神経伝達物質

としては作用しない。また、カテコール-O-メチル転移酵素やモノアミン酸化酵素によってもほとんど代謝されない。さらに放出された MIBG は、NE 同様、交感神経終末に再び取り込まれ、貯蔵される。

このような特性を持った MIBG を用いた心筋シンチグラフィは、心臓交感神経機能を画像化し評価する方法として、心不全や心筋梗塞などの循環器疾患を

対象に臨床的に実施されてきた。一方、神経内科領域においても、Hakusui ら²⁾が自律神経不全症を呈する神経変性疾患に応用して以来、種々の神経変性疾患に適用されるようになってきた。

特に、パーキンソン病における MIBG については、わが国を中心に数多くの報告がなされ、いずれの報告でも MIBG の集積低下は顕著²⁻⁴⁾であるとされる。また、パーキンソン病の重症度が重いほど MIBG の集積低下が低下する傾向が見られる点で一致するが、年齢・性別・薬剤などによる影響はないとされている²⁻⁵⁾。しかし、その一方で自律神経機能は加齢による変化が指摘されており、MIBG における知見とは整合性がない。その原因として、症例数が少ない、対象年齢の幅が狭い、特に高齢者における知見が少ないなどの問題点があげられる。

そこで、本研究においては「長寿科学総合研究」の一環として、高齢パーキンソン病患者において MIBG 心筋シンチグラフィーを施行し、健常高齢者との比較の上で心臓交感神経の機能を検討する。

【対象】

高齢パーキンソン病患者群 (PD 群) は、2001 年 2 月 16 日から同年 9 月 30 日までに市立四日市病院神経内科外来を受診した 60 歳以上のパーキンソン病患者を登録した。なお、パーキンソン病の診断基準針は Calne らの基準⁶⁾に基づき、definite である症例に限った。さらに、L-dops の服用者は除外したが、その他の抗パーキンソン病薬の投薬についてはそのまま継続した。また、心疾患・糖尿病を

合併する患者は除外した。

一方、高齢正常対照群例 (NC 群) は、同期間に当科外来を受診した 60 歳以上の患者のうち、神経学的に異常を認めず、検査所見・脳画像所見が正常である受診者を登録した。また、心疾患・糖尿病の患者及び抗うつ剤の服用者は除外した。抗ガン剤・レセルピン・NE など MIBG の代謝を左右する薬物の服用者はいなかった。

さらに、各患者に起立試験を施行し、起立性低血圧 (収縮期血圧で 20 mmHg 以上の低下、拡張期血圧で 10 mmHg 以上の低下) をきたした症例 (8 例) は除外した。その結果、PD 群は 43 例 (71 ± 7 歳)、NC 群 38 例 (74 ± 8 歳) であった。

さらに、PD 群、NC 群はそれぞれ、60 歳代、70 歳代、80 歳代の年代別に 3 群に分け、各年代毎に PD 群と NC 群の心臓交感神経の機能を比較した。PD 群においては、性別・罹病期間・重症度とも、各年代毎に比較しても差はなかった。

【方法】

上記の 2 群を対象に MIBG 心筋シンチグラフィーを施行した。シンチグラフィーは、安静時に 111 MBq の MIBG を肘静脈から静注し、早期像として 15 分後、後期像として 4 時間後にガンマカメラによって撮像した。正面プラナー像において、左心室すべてを含む領域と上縦隔に関心領域を設定し、各関心領域におけるピクセル毎の平均カウント数を測定した。さらに、上縦隔に対する心筋の集積の程度 (heart to upper mediastinum average count ratio; H/M 比) を算出した。

【結果】

PD 群、NC 群における H/M 比の変化を図に示した。PD 群においては、年齢とともに H/M 比が低下する傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。しかし、すべての年代において PD 群の H/M 比は、早期像・後期像ともに、NC 群の H/M 比に比較して有意に低かった。また、PD 群の H/M 比を各年代毎に、早期像と後期像で比較すると、いずれも後期像の H/M 比が有意に低かった。

一方、NC 群の H/M 比は、70 歳代までは保たれていたが、80 歳代では低下し、群の平均値としても、当院の標準値のカットオフライン(1.80)を割り込んだ。しかし、NC 群の H/M 比はいずれの年代においても早期像と後期像との間に有意な変化はなく、PD 群とは異なる結果であった。また、80 歳代の各症例をみても、後期像の H/M 比にはばらつきが大きく、一定の傾向は見られなかった。

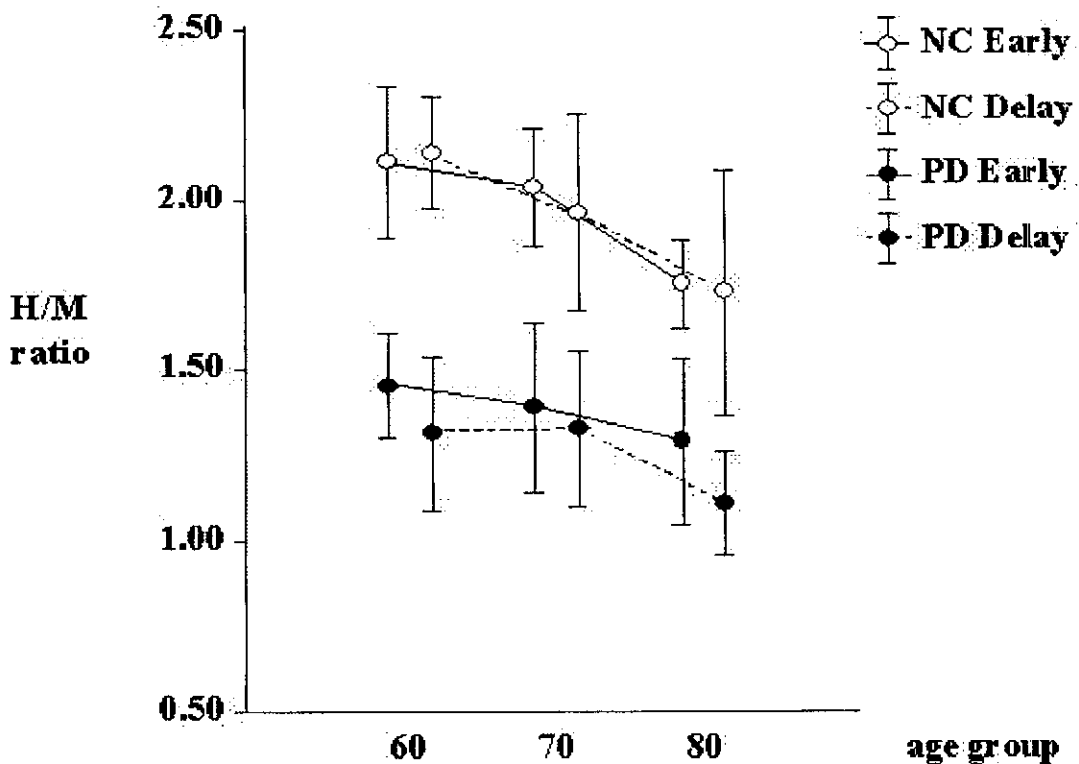


図 年代別の H/M ratio の推移

【考察】

PD 群の罹病期間については、個々の症例ごとのばらつきが大きく、高齢ほど罹病期間が長くなるわけではなかった。発症年齢を検討すると、60 歳代では、40 歳から 60 歳代までまんべんなく発症しているのに対し、70 歳代及び 80 歳代では発症年齢が 65 歳以降に偏る傾向がみられた。

PD 群の重症度も、同様に、高齢ほど重症になるわけではなかった。対象を外來患者としたことに大きく依存すると思われるが、全例 Hoehn-Yahr の重症度で 3 以下であり、各年代毎に比較しても有意な差はなかった。むしろ、このように対象を制限したことによって、車椅子歩行や寝たきりの患者など、二次的に自律神経機能が障害されている症例を除外することができ、自律神経機能を評価する上では、NC 群との評価がより確実になるものと思われる。

服薬については、多剤にわたっているため、今回は L-dopa としての mg 数のみを検討したが、個々の症例ごとのばらつきが大きく、年齢との相関は得られなかった。

PD 群の H/M 比は年齢と相関しないとされ³⁻⁵⁾、今回の結果も同様であった。しかし、図のようにわずかながら年齢とともに H/M 比が低下する傾向はみられ、同一症例を経時的に多数検討すると、H/M 比の低下と加齢との関係が明らかになる可能性が示唆される。

また、PD 群の H/M 比は、早期像・後期像ともに、すべての年代において NC 群の H/M 比に比較して有意に低かった。早

期像では心筋組織の extraneural space への MIBG の集積を示す一方、後期像では、交感神経終末の neuronal uptake による小胞内イメージを反映するとされる⁷⁾。早期像における MIBG の集積低下の機序として、脱神経や心筋細胞障害などが想定され、後期像での集積がさらに低下している場合には、さらに NE spillover の亢進、細胞膜障害などによるリーク現象などが想定される⁸⁾。パーキンソン病では早期像から MIBG の集積低下が顕著であるばかりでなく、洗い出しも亢進しているため、後期像はさらに低下が著しい²⁻⁴⁾。

このように、パーキンソン病における MIBG の集積低下は顕著であり、心臓交感神経機能の評価という本来の目的を逸脱し、あたかも MIBG 心筋シンチグラフィが自律神経機能すべてを評価しうると誤解される傾向にある。しかし、本研究においては、高齢健常者との比較という目的から起立性低血圧を呈する患者は除外した。すなわち、起立性低血圧を呈しないパーキンソン病患者においても MIBG の集積低下が認められたわけであり、この事実は MIBG の集積低下はそのまま、起立性低血圧を意味しないことを示している。一方、Hirayama らは重篤な起立性低血圧をきたす自律神経不全症の患者において、四肢において MIBG の集積低下が出現することを明らかにした⁹⁾。こうした事実からは、起立性低血圧の機序を考える上で、心臓交感神経機能と末梢血管壁の交感神経機能を同時に検討する必要性が示唆された。

ところで、NC 群の H/M 比は、70 歳代までは保たれていたが、80 歳代では著し

く低下した。当院の H/M 比の標準値は早期像で 2.10 ± 0.15 、後期像で 2.14 ± 0.13 であり、早期像でのカットオフラインを 1.80 としている。本研究においては、80 歳代の NC 群の平均 H/M 比は、カットオフラインを割り込んでおり、個々の症例を見ても 7 例が、早期像でのカットオフライン以下であった。しかし、早期像と後期像との間に有意な変化はなく、後期像の低下の著しい PD 群とは異なる結果であった。この事実から、NC 群では自律神経症候を認めなくても潜在的に心臓交感神経の

機能が低下し、その機序は一様ではない可能性が示唆された。

【まとめ】

すべての年代において、PD 群の H/M 比は NC 群の H/M 比は低かった。NC 群の H/M 比は、70 歳代までは保たれていたが、80 歳代では低下する傾向がみられ、NC 群においても、高齢者では自律神経症候を認めなくても潜在的に心臓交感神経の機能が低下している可能性が示唆された。

文献

- 1) Wieland DM, et al.: Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 22:22-31, 1981.
- 2) Hakusui S, et al.: A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[^{123}I]-iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerve Syst* 49: 81-84, 1994.
- 3) 吉田光宏ら: Parkinson 病での ^{123}I -metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィの集積低下について. *神経内科* 45: 221-225, 1996.
- 4) 佐藤聡ら: Parkinson 病の「自律神経障害」検出に対する心筋 ^{123}I -MIBG シンチグラフィの有用性. *日本臨牀* 55: 202-206, 1997.
- 5) 織茂智之: Parkinson 病の心筋 MIBG. *神経内科* 47: 147-152, 1997.
- 6) Calne DB et al.: Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 32: S125-127, 1992.
- 7) Nakata T et al.: Cardiac sympathetic denervation in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: detection with iodine-123-MIBG. *J Nucl Med* 36:1040-1042, 1995.
- 8) Ganguly PK et al.: Norepinephrine storage, distribution, and, release in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 252: E734-739, 1987.
- 9) Hirayama M et al.: A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[^{123}I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 53: 230-234, 1995.

研究成果の刊行物に関する一覧表

- N.Hotta, T.Toyota, K.Matsuoka, Y.Shigeta, R.Kikkawa, T.Kaneko, A.Takahashi, K.Sugimura, Y.Koike, J.Ishii, N.Sakamoto, The SNK-860 Diabetic Neuropathy Study Group: Clinical Efficacy of fidarestat, a novel aldolase reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Care* 24:1776-1782, 2001.
- Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC, Cox JF, Zuckerman JH, Diedrich A, Biaggioni I, Ray CA, Smith ML, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Mano T, Zhang R, Iwasaki K, Lane LD, Buckey JC Jr, Cooke WH, Baisch FJ, Eckberg DL, Blomqvist CG.: Human muscle sympathetic neural and haemodynamic responses to tilt following spaceflight. *J Physiol.* 538(Pt 1):331-40, 2002.
- Cox JF, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Levine BD, Cooke WH, Mano T, Iwase S, Saito M, Sugiyama Y, Ertl AC, Biaggioni I, Diedrich A, Robertson RM, Zuckerman JH, Lane LD, Ray CA, White RJ, Pawelczyk JA, Buckey JC Jr, Baisch FJ, Blomqvist CG, Robertson D, Eckberg DL.: Influence of microgravity on astronauts' sympathetic and vagal responses to Valsalva's manoeuvre. *J Physiol.* 538(Pt 1):309-20, 2002.
- Iwase S, Okamoto t, Mano T et al.: Skin sympathetic outflow in Buerger' s disease. *Auton Neurosci* 87: 286-292, 2001.
- Sawasaki N, Iwase S, Mano T.: Effect of skin sympathetic response to local or systemic cold exposure on thermoregulatory functions in humans. *Auton Neurosci* 87: 274-281, 2001.
- Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Niimi Y, Iwase S et al.: Static handgrip exercise modifies arterial baroreflex control of vascular sympathetic outflow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R1134-1139, 2001.
- Koike H, Misu K, Hattori N, Ito S, Ichimura M, Ito H, Hirayama M, Nagamatsu M, Sasaki I, Sobue G.: Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 71(3):357-62, 2001.
- Watanabe H, Ieda T, Katayama T, Takeda A, Aiba I, Doyu M, Hirayama M, Sobue G.: Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 70(6):781-3, 2001.
- Hattori N, Misu K, Koike H, Ichimura M, Nagamatsu M, Hirayama M, Sobue G.: Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 15:184(1):57-63, 2001.
- H.Adachi, A.Kume, M.Li, Y. Nakagomi, H.Niwa, J.Do, C.Sang, Y.Kobayashi, M.Doyu, G.Sobue: Transgenic mice with an expanded CAG repeat controlled by the human AR promoter show polyglutamine nuclear inclusions and neuronal dysfunction without neuronal cell death. *Human Mol Genet.* 10:1039-1048, 2001.
- Y.Kobayashi, G.Sobue: Protective effect of chaperones on polyglutamine disease. *Brain Res Bull.* 56:165-168, 2001.
- T.Yoshihara, S.Ishigaki, M.Yamamoto, Y.Liang, J.Niwa, H.Takeuchi, M.Doyu, G.Sobue: Differential expression of inflammation- and apoptosis-related gene in spinal cords of mutant SOD1 transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 80:158-167, 2001.

研究成果の刊行物・別冊

20010244

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。