

分担研究報告書

パーキンソン病の嗅覚異常と心臓交感神経系、痛みとの関係

研究分担者：祖父江元¹⁾²⁾、渡辺宏久¹⁾²⁾

研究協力者：中村友彦²⁾、水谷泰彰²⁾、原 敬²⁾、原一洋²⁾、平山正昭³⁾

1) 名古屋大学脳とこころの研究センター

2) 名古屋大学神経内科

3) 名古屋大学保健学科

研究要旨：PDにおける嗅覚異常と心臓交感神経の検討では、パーキンソニズム発症2年以内の早期PDで、OSIT-Jスコアと心臓交感神経系各種指標は相関し、発症前から両病変は同じように障害される可能性が示された。また、進行例も含めたPDの検討では、側頭葉内側、主として扁桃体病変との関連が考えられる痛み関連体性感覚誘発電位検査のN1/P1比は健常者に比べてPDで有意に低下し、OSIT-Jスコアとも相関していた。両指標の異常に扁桃体をはじめとする辺縁系病変の関与が考示唆された。

A：研究目的

パーキンソン病 (PD) における嗅覚低下と自律神経障害との関係を検討する。

B：研究方法

DASH-PD 研究において、重度嗅覚低下のあるPDを10例登録しているが、同時にPDにおける嗅覚低下と、1) 心臓交感神経系および2) 痛みとの関係を検討した。

1) パーキンソニズム出現2年以内で認知症の無いPD23例に対し、OSIT-J、ヘッドアップティルト試験、ノルアドレナリン負荷試験、ドブタミン負荷試験、心筋MIBGシンチグラフィ、バルサルバ試験を行った。

2) PD42例に対して、痛み関連体性感覚誘発電位検査とOSIT-J試験を行った。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認の下、研究を行った。

C：研究結果

1) パーキンソニズム出現2年以内で認知症の無いPDでは、OSIT-Jのスコアは、ノルエピネフリン試験やドブタミン負荷試験の血圧上昇、心筋MIBGシンチグラフィの集積低下、バルサルバ試験の第III相からベースラインまで血圧の回復する時間、第IV相における血圧のオーバーシュートの程度と相関していた。

2) 痛み関連体性感覚誘発電位とOSIT-Jとの関係では、責任部位として側頭葉内側面、特に扁桃体との関連が報告されているN1/P1の振幅がPDでは健常者に比べて有意に低下しており、N1/P1はOSIT-Jのスコアと有意に相関していることを示した。

D：考察

発症早期のPDにおいて、OSIT-J試験と心臓交感神経系の各種指標が相関していたこと

から、PD では premotor の時期から、嗅覚系と心臓交感神経が同時に進行する可能性が考えられた。Braak 仮説では、PD 病変は迷走神経背側核から始まる提唱され、また最近の研究では嗅神経から始まる一群も多いことが示されているが、premotor の時点で複数の非運動症状が障害されていることを考えると、multi-hit 仮説も考えていく必要があると思われる。

PD における嗅覚低下は嗅覚認知の低下として理解されており、OSIT-J スコアの低下は嗅神経以外に、扁桃体、梨状野、扁桃体周囲皮質など辺縁系の病変との関連が示唆されている。今回評価した痛み関連体性感覚誘発電位における N1/P1 低下の起源は、側頭葉内側、主として辺縁系病変を反映するとの先行研究を認めるが、N1/P1 は OSIT-J スコアと相関していることと合わせ、PD における辺縁系病変を反映している可能性を考えた。

E : 結論

PD では、発症早期から嗅覚低下と心臓交感神経系の異常に相関関係を認め、premotor の段階から、同様に障害されている可能性が示唆された。また、PD において嗅覚試験や痛み関連体性感覚誘発電位異常の発現に、辺縁系病変、特に扁桃体病変は重要な役割を果たしていると考えられ、今後のさらなる検討が必要である。

F : 健康危険情報

特になし。

G : 研究発表

1 : 論文発表

1) Mizutani Y, Nakamura T, Okada A, et

al. Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease.

Parkinsonism Relat Disord. [Epub ahead of print]

2) Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan 14. [Epub ahead of print]

3) Watanabe H, Senda J, Kato S, et al. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. Mov Disord. 2013;28:1732-6.

4) Hara K, Watanabe H, Ito M, et al. Potential of a new MRI for visualizing cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:157-61.

5) Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. N Engl J Med. 2013;369:233-44.

6) Watanabe H, Sobue G. A milestone on the way to therapy for MSA. Lancet Neurol. 2013;12:222-3.

7) Hara T, Hirayama M, Mizutani Y, et al. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:43-6.

2 : 学会発表

- 1) Watanabe H, Senda J, Kato S, et al.
Cortical and Subcortical Brain Atrophy
in Parkinson's Disease With Visual
Hallucination. 17th International
congress of Parkinson's disease and
movement disorders, Sydney, Australia,
2013.6
- 2) 水谷 泰彰、原 敬史、中村 友彦ほか. 早
期パーキンソン病における嗅覚障害と自
律神経障害の関連
- 3) 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京,
2013.5
- 4) 原 敬史、水谷 泰彰、中村 友彦ほか. パ
ーキンソン病患者における痛み関連脳電
位の検討
- 5) 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京,
2013.5

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

特になし。

2 : 実用新案登録

特になし。

3 : その他

特になし。