

## 分担研究報告書

# パーキンソン病における嗅覚障害と自律神経障害との関連

研究分担者：朝比奈 正人<sup>1)2)</sup>

研究協力者：荒木信之<sup>2)</sup>、山中義崇<sup>2)</sup>、山本達也<sup>2)</sup>、平野成樹<sup>2)</sup>  
桑原 聡<sup>2)</sup>

1) 千葉大学大学院医学研究院総合医科学

2) 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

### 研究要旨

パーキンソン病では病初期あるいは運動症状発現前から嗅神経および自律神経に  $\alpha$ -シヌクレイン病理が出現することが指摘されている。しかし、これらの病変が嗅神経と自律神経に一律に発現するのか、各々の部位で進展過程が異なるのかについては不明である。我々は、病初期かつ治療の影響がない未治療のパーキンソン病 50 例において心循環自律神経機能検査と嗅覚検査を行った。検査結果では嗅覚検査と自律神経機能検査との間には有意な相関は得られなかった。この結果は嗅覚と自律神経の  $\alpha$ -シヌクレイン病理の進展過程が必ずしも一律ではないことを意味しているのかもしれない。

### A：研究目的

パーキンソン病 (PD) では嗅覚が病初期あるいは運動症状発現前からしばしば障害され、PD における認知症発現の予測因子となる可能性が指摘されている。一方、レビー小体型認知症や認知症を伴う PD では起立性低血圧などの自律神経不全症の程度が顕著であることが知られており、自律神経障害と認知機能障害には関連がある可能性がある。しかし、PD における嗅覚障害と自律神経機能障害との関連を詳細に検討した報告はない。我々は病初期かつ治療薬の影響を受けていない未治療 PD において嗅覚検査、head-up tilt 試験、心拍変動検査を施行し、PD における嗅覚と自律神経機能の関連について検討する。

### B：研究方法

対象は未治療の PD 50 例 (平均年齢  $67 \pm 8$  歳、罹病期間  $1.6 \pm 0.9$  年、Hoehn and Yahr 重症度  $1.7 \pm 0.7$ )。症例にはいずれも検査後に抗パーキンソン病薬が投与され、運動症状の改善が確認され、かつ 2 年以上経過を追えた症例とした。いずれの症例も British Brain Bank の PD 診断基準を最終的に満たした。自律神経機能に影響を与えるような心疾患・不整脈、PD 以外の神経疾患、腎不全、肝不全などをもつ症例は除外された。

嗅覚の評価には、スティック型嗅覚同定能力検査法 (Odor Stick Identification Test for Japanese : OSIT - J) を用いた<sup>1)</sup>。OSIT - J では 12 種類のおいを同定させ、正解した数

## 分担研究報告書

を得点とした（12点満点）。

自律神経検査として head-up tilt 試験と心拍変動検査を施行した。Head-up tilt 試験は電導 tilt 台を用い、安静臥位の血圧と脈拍を測定後、70 度に台を傾け、10 分間血圧と脈拍を測定した。起立性低血圧の診断基準は「収縮期血圧が 20 mmHg 以上あるいは拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下し、持続する状態」と定義した<sup>2)</sup>。心拍変動検査は、安静臥位にて心電図 R-R 間隔を測定し、100 拍の R-R 間隔の標準偏差を平均で除した%比率である心電図 R-R 間隔変動係数 ( $CV_{R-R}$ ) を算出した。さらに 300 拍の心電図 R-R 間隔をスペクトル解析し、低周波の積算パワー（LF, 0.04-0.14 Hz, 呼吸性変動が主な要因で主に副交感神経機能を反映する）、高周波の積算パワー（HF, 0.15-0.4 Hz, 主に圧受容器反射による変動を反映し、交感神経活動による変動を含む）、LH/HF 比を指標に用いた<sup>3)</sup>。

OSIT-J スコア、年齢、罹病期間および Hoehn and Yahr 重症度と自律神経検査の各項目との関連をスピアマンの順位相関係数を用いて解析した。

全被験者から文章にて同意を得た。この研究の計画は千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会で承認を得た。

### C : 研究結果

PD 患者の OSIT-J の平均値は  $4.5 \pm 3.2$ （範囲 0-11）であった。OSIT-J が低下していたのは（7 点以下）は 39 例（78%）であった。Head-up tilt 試験と心拍変動検査の結果を表 1 に示す。起立性低血圧を呈したのは 11 例（22%）、 $CV_{R-R}$  値が低値を示したのは 8 例（16%）であった。

表 1 . 自律神経検査の結果

臥位収縮期血圧(mmHg)	130.6 ± 17.7
臥位拡張期血圧(mmHg)	72.4 ± 10.5
臥位脈拍(/分)	73.1 ± 11.2
起立時収縮期血圧検査(mmHg)	-7.6 ± 12.7
起立時拡張期血圧変化(mmHg)	-1.8 ± 9.0
起立時脈拍変化(/分)	5.1 ± 9.0
$CV_{R-R}(\%)$	2.26 ± 1.33
LF	1.70 ± 0.53
HF	1.63 ± 0.64
HF/LF	-0.66 ± 0.45

OSIT-J と年齢、経過年数、H&Y 重症度、臥位血圧、臥位脈拍、起立時血圧変化、 $CV_{R-R}$  値、LF、HF、HF/LF との相関解析では、年齢との間で負の相関傾向がみられたが（ $p=0.06$ 、図 1）、有意な相関を示した項目はなかった。

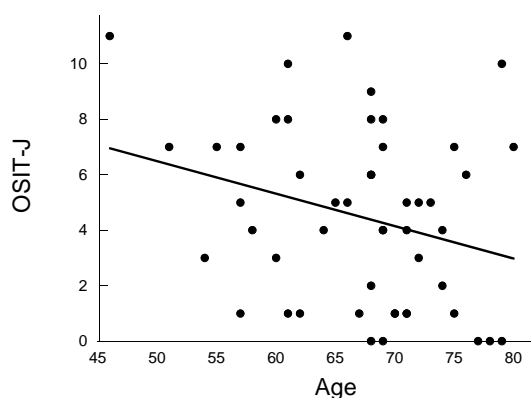


図 1 . OSIT-J の得点と加齢の関係

嗅覚低下群（OSIT-J 7 点以下）と嗅覚正常群（OSIT-J 8 点以上）で患者背景と自律神経検査の各項目を比較した（表 2）。嗅覚正常群では嗅覚低下群に較べて女性の比率が高かったが、その他の項目では 2 群間で有意な差は認められなかった。

## 分担研究報告書

表2. OSIT-Jの低得点群と正常群の比較

	低得点群	正常得点群	p値
女:男	17 : 24	8 : 1	0.02
年齢	67.6 ± 7.3	64.2 ± 9.0	NS
経過年数	1.8 ± 0.6	1.4 ± 0.5	NS
H&Y重症度	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.9	NS
収縮期血圧 (mmHg)	131.4 ± 17.8	126.7 ± 17.9	NS
拡張期血圧 (mmHg)	72.9 ± 10.8	70.1 ± 9.5	NS
脈拍 (/分)	73.9 ± 11.8	69.6 ± 7.5	NS
起立時収縮期血圧変化 (mmHg)	-8.7 ± 13	-2.3 ± 10.8	NS
起立時拡張期血圧変化 (mmHg)	-2.3 ± 9.5	0.9 ± 5.8	NS
CV <sub>R-R</sub> (%)	2.2 ± 1.0	2.6 ± 2.3	NS
Log LF	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5	NS
Log HF	0 ± 0.5	-0.1 ± 0.5	NS
Log LF/HF	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.7	NS

### D: 考察

Braak 仮説によれば  $\alpha$ -シヌクレイン病理は嗅神経、消化管壁在神経叢、交感神経節後線維などから始まり、中枢に進展していくとされる<sup>4)</sup>。Braak の仮説は、特発性 PD の発症に環境因子が関与しており、環境因子に侵されやすい鼻腔、消化管などから  $\alpha$ -シヌクレイン病理が始まるとする推測に基づいている。実際、消化管の壁在神経叢<sup>5, 6)</sup>や嗅球<sup>7)</sup>には  $\alpha$ -シヌクレイン病理が病初期あるいは運動症状発現前に出現する。しかし、交感神経節後線維の病変、特に MIBG 心筋シンチグラフィで確認される心交感神経終末病変は、体外環境にさらされる部位ではなく、体外に存在する環境因子で単純に説明ができない。一方、 $\alpha$ -シヌクレイン病理が嗅神経、消化管壁在神経叢、交感神経節後線維に一律かつ同時期に生じるのか、あるいは症例により  $\alpha$ -シヌクレイン病理の発現分布に違いがあるのかは明らかにされていない。

起立性低血圧の病態としては、一般に下肢

の末梢抵抗血管の収縮不全が重要であり、PD の起立性低血圧の発現には下肢血管を支配する交感神経節後神経の障害が関与していると考えられている。今回の検討では起立性低血圧の程度と OSIT-J の得点の間で有意な相関は得られなかった。また、拍変動の指標のうち主に心交感神経活動を反映する LF および心交感 / 副交感活動の比を示す LF/HF<sup>3)</sup>と OSIT-J の得点の間にも相関を認めなかった。これらの結果は交感神経節後線維と嗅神経の  $\alpha$ -シヌクレイン病理が必ずしも同時期に一律に発現していないことを示しているのかもしれない。しかしながら、嗅覚検査と心筋 MIBG シンチグラフィとの関連をみた検討では、嗅覚機能と MIBG の心筋集積には正の相関がみられとする報告がある<sup>8)</sup>。

今回の検討では、主に心副交感神経活動を反映する心拍変動の指標である HF と OSIT-J の間にも有意な相関は認められなかった。PD では黒質よりも早期に心副交感神経活動を調節する迷走神経背側運動核に  $\alpha$ -シヌクレイン病理が出現するが<sup>4, 7)</sup>、それよりも早く  $\alpha$ -シヌクレイン病理は消化管壁在神経叢<sup>5)</sup>や嗅球<sup>7)</sup>に出現するとされる。このように  $\alpha$ -シヌクレイン病理の発現時期が迷走神経背側運動核と嗅球では異なるために、今回検討した病初期の PD 例においては HF と OSIT-J の間に相関がみられなかった可能性がある。

今回の検討で自律神経検査結果と OSIT-J の得点に相関がみられなかったのは、病変の程度とそれによる機能低下が必ずしも比例しないためである可能性も考えられる。実際、PD では黒質のドパミン作動線維の脱落が一定の水準を超えるまでは運動症状は発現しない。病初期においては、嗅覚低下は多くの PD 例で認められるが、自律神経機能に関しては

## 分担研究報告書

自律神経に病変が生じていてもそれによる機能低下がみられる症例も多くないため、嗅覚機能と自律神経機能に相関がみられなかった可能性がある。

### 引用文献

- 1) 戸田英樹, 三輪高喜, 斉藤幸子, 他. ステック型嗅覚同定能力検査法(OSIT)の簡易版における臭素選択法と3臭選択への適用. *Aroma Research* 2006;7:330-335.
- 2) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
- 3) Kautzner J, Camm AJ. Clinical relevance of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1997;20:162-168.
- 4) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:79-84.
- 5) Braak H, de Vos RA, Bohl J, et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
- 6) Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, et al. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric alpha-synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord* 2014;29:444-450.

- 7) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 8) Iijima M, Osawa M, Momose M, et al. Cardiac sympathetic degeneration correlates with olfactory function in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1143-1149.

### E : 結論

未治療かつ病初期のPDにおいて嗅覚障害と心循環系自律神経機能障害の間に明らかな相関は認められなかった。この結果は、 $\alpha$ -シヌクレイン病理が嗅神経と自律神経において必ずしも一律に進展するのではないことを意味しているのかもしれない。

### F : 健康危険情報

健康被害がでた事例はない。

### G : 研究発表

#### 1 : 論文発表

- 1) Asahina M, Mathias CJ, Katagiri A, Low DA, Vichayanrat E, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Kuwabara S. Sudomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4:385-93.
- 2) Masuda H, Asahina M, Oide T, Wakita H, Sekiguchi Y, Araki N, Kuwabara S. Antemortem detection of colonic  $\alpha$ -synuclein pathology in a patient with pure autonomic failure. *Neurol.* 2014;261:2451-2.

## 分担研究報告書

- 3) Yamamoto T, Uchiyama T, Sakakibara R, Taniguchi J, Kuwabara S. The subthalamic activity and striatal monoamine are modulated by subthalamic stimulation. *Neuroscience*. 2014;259:43-52.
- 4) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S. Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *NeuroUrol Urodyn*. 2014;33:516-23.
- 5) 朝比奈正人：Parkinson 病の心循環および発汗自律神経機能 - 病変の進展過程およびバイオマーカーの観点から - . *神経内科* 81(3): 268-275, 2014.
- 6) 山中 義崇, 朝比奈 正人：パーキンソン病とピロリ菌. *Frontiers in Parkinson Disease* 2014;7:216-218.
- 7) 朝比奈正人：自律神経障害（シャイ・ドレーガー症候群を含む）. 今日の治療指針 2015 年版（Volume 57）, 医学書院、東京、2015、896-897 頁.
- 8) 臥位高血圧の病態と治療. 第 32 回日本神経治療学会総会 2014 年 11 月 20 ~ 22 日、東京ドームホテル、東京.
- 4) 朝比奈正人、山本達也：教育講演 1 . パーキンソン病の排尿障害と性機能異常 - 評価と治療. 第 8 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2014 年 10 月 2 ~ 4 日、京都.
- 5) 朝比奈正人 . リレーレクチャー 自律神経の診かた . 心循環障害・発汗障害の問診 . 第 67 回日本自律神経学会総会 2014 年 10 月 30 ~ 31 日、さいたま市 .
- 6) 杉山淳比古, 山中義崇, 織田史子, 荒木 侶之, 渋谷和幹, 竹田勇輔, 朝比奈正人, 桑原聡：化学療法と自家末梢血幹細胞移植で改善した純粋自律神経不全型 AL アミロイドニューロパチー 55 歳男性例 . 第 32 回日本神経治療学会総会 2014 年 11 月 20 ~ 22 日、東京ドームホテル、東京 .
- 7) 山本達也, 内山智之, 樋口佳則, 平野成樹, 山中義崇, 朝比奈正人, 桑原聡：パーキンソン病 DBS 施行患者における PDQ-39 の経時的変化—当院の現状 . 第 32 回日本神経治療学会総会 2014 年 11 月 20 ~ 22 日、東京ドームホテル、東京 .
- 8) Araki N, Asahina M, Katagiri A, Poudel A, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Kuwabara S. Chilblain in Parkinson's disease. 4th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress, 28-30 November 2014, Pattaya, Thailand
- 9) 山本達也、内山智之、樋口佳則、平野成樹、朝比奈正人、山中義崇、桑原聡：パーキンソン病 DBS 施行患者における PDQ-39 の経時的変化-当院の現状 . 第 8

## 2 : 学会発表

- 1) 朝比奈正人 .Symposium 8 自律神経の臨床 発汗機能の解析 . 第 55 回日本神経学会 2014 年 5 月 21 ~ 24 日、博多
- 2) 朝比奈正人 . シンポジウム 4 パーキンソン病の発汗障害・皮膚血流障害 . パーキンソン病の精神性発汗 . 第 67 回日本自律神経学会総会 2014 年 10 月 30 ~ 31 日、さいたま市 .
- 3) 朝比奈正人 . シンポジウム 6 神経内科領域における心循環障害の病態と治療 .

## 分担研究報告書

回パーキンソン病・運動障害疾患コング  
レス、2014年10月2～4日、京都。

### 3：その他

特になし

- 10) 平野成樹、朝比奈正人、桑原聡：パーキ  
ンソン病と進行性核上性麻痺、大脳皮質  
基底核変性症を区別する徴候についての  
横断調査．第8回パーキンソン病・運動  
障害疾患コングレス、2014年10月2～4  
日、京都。
- 11) 荒木信之、山中義崇、藤沼好克、片桐明、  
Anupama Poudel、桑原聡、朝比奈正人．  
認知症を伴うレビー小体病の胃電気活動．  
第55回日本神経学会 2014年5月21  
～24日、博多
- 12) 荒木信之、朝比奈正人、新井洋、片桐明、  
Anupama Poudel、藤沼好克、山中義崇、  
桑原聡：パーキンソン病における凍瘡の  
頻度と治療薬との関連．第13回釧路ニ  
ューロサイエンスワークショップ、2014  
年7月4～5日、釧路
- 13) 平野成樹、朝比奈正人、桑原聡：パーキ  
ンソン病と進行性核上性麻痺、大脳皮質  
基底核変性症を区別する徴候についての  
横断調査．第13回釧路ニューロサイエ  
ンスワークショップ、2014年7月4～5  
日、釧路
- 14) 平野成樹、朝比奈正人他：右上肢の使い  
づらさと振戦を主訴とする32歳男性例．  
第29回日本大脳基底核研究会、2014年  
8月23～24日、青森。

## 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