

パーキンソン病における ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィと 起立負荷試験の関連性

土井 英樹¹⁾²⁾ 新美 由紀¹⁾ 長谷川康博¹⁾³⁾ 三輪 茂¹⁾
山名 知子¹⁾ 高城 晋¹⁾⁴⁾ 高橋 昭⁵⁾ 祖父江 元²⁾

要旨：パーキンソン病 (PD) において、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG 心筋シンチ) と心血管系の自律神経機能との関連を明らかにするため、PD 患者 50 例と対照 19 例において MIBG 心筋シンチと起立負荷試験をおこなった。MIBG 心筋シンチの心筋/上縦隔比 (H/M 比) と血漿ノルアドレナリン基礎値の間に弱い相関がみられたが (早期像 $r=0.35$, 後期像 $r=0.29$)、%NA, ΔBP , ΔHR と相関はみられなかった。H/M 比は交感神経機能の基礎活動を反映する可能性が示唆される。しかし、起立による心血管系の反応性との関連は明らかでない。

(臨床神経, 48 : 56—59, 2008)

Key words : パーキンソン病, MIBG心筋シンチ, 起立負荷試験, ノルアドレナリン, 交感神経

はじめに

パーキンソン病 (PD) 患者において、 ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) の心臓への取り込み低下は病早期からみられ、重症度に比例して高度となることが知られている¹⁾²⁾。また、PD 患者における起立性低血圧の合併は、約 4 割から 6 割にみられている³⁾⁴⁾。しかし、MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG 心筋シンチ) の H/M 比が低下している患者すべてに、これらの心血管系の自律神経障害がみられるわけではない。MIBG の取り込み低下が、どの程度心血管系の自律神経機能障害を反映するかはいまだ確立されていない。本研究では、PD 患者において交感神経活動の 1 つの指標としての血漿ノルアドレナリン濃度と起立負荷試験および MIBG 心筋シンチについて検討し、MIBG 心筋シンチの H/M 比の異常と心血管系の自律神経機能障害との関連性を検討した。

対象および方法

対象は名古屋市立東市民病院に入院した心疾患の既往がなく、心電図異常のないパーキンソン病 (PD) 患者 50 例 (男性 24 例, 女性 26 例, 平均年齢は 70.7 ± 7.7 歳), 日常的に起立歩行は可能で、Hoehn & Yahr の重症度分類では I 度 1 例, II 度 3 例, III 度 31 例, IV 度 15 例であった。L-dopa の平均投与

量は $300 \pm 140\text{mg}$ であった。また、明らかなパーキンソン症候がなく、めまい、ふらつき、動悸等がみられ心疾患の存在がうたがわれたが、結果的に心疾患や自律神経障害がみとめられなかった 19 例 (平均年齢 68.7 ± 7.1 歳, 男性 10 例, 女性 9 例) を対照とした。

方法として MIBG 心筋シンチと起立負荷試験⁵⁾を施行した。両群に検査の内容、意義について説明し同意をえた。MIBG 心筋シンチは早期像 (15 分) と後期像 (4 時間) を撮影し、心筋/上縦隔比 (H/M 比) を算出した。起立負荷試験は 12 時間の絶食絶食、内服中止後に、30 分安静臥位を保った後に 5 分間の能動的起立を施行した。収縮期血圧 (BP), 心拍数 (HR) を非観血的自動血圧測定装置 (BP8800NC, コーリン電子株式会社) をもちいて 1 分毎に測定記録した。また、血圧測定側と対側の前腕静脈において留置針をもちい、ヘパリンロックを施行し起立前と起立 5 分後に採血をおこない、血漿ノルアドレナリン濃度 (NA) を測定した。自律神経機能を評価するにあたり、交感神経活動の基礎活動の指標として NA 基礎値をもちいた⁶⁾⁷⁾。また、交感神経の反応性の指標として NA の増加率 (%NA) をもちいた⁶⁾。起立に対する心血管系の反応の指標として ΔBP , ΔHR をもちいた⁶⁾。起立後の BP 低下が 20mmHg 以上の群を起立性低血圧陽性 (OH^+) 群, 20mmHg 未満の群を起立性低血圧陰性 (OH^-) 群とした。

統計学的分析は平均値の差の検定には Welch の t 検定をおこない、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。また、相関係数はピ

¹⁾名古屋市立東市民病院神経内科 [〒464-8547 愛知県名古屋市千種区若水 1-2-23]

²⁾名古屋大学神経内科 [〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65]

³⁾名古屋第二赤十字病院神経内科 [〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町 2-9]

⁴⁾名古屋市立城西病院 [〒453-0815 愛知県名古屋市南村区北畑町 4-1]

⁵⁾東海中央病院神経内科 [〒504-8601 岐阜県各務原市蘇原東島町 4-6-2]

(受付日 : 2007 年 4 月 7 日)

Table 1 Results of standing test and MIBG myocardial scintigraphy; basal values of BP, HR, NA and their responses in patients with Parkinson's disease and controls.

		PD	Controls
	Age (years)	70.7 ± 7.7	68.7 ± 7.1
MIBG myocardial scintigraphy	H/M ratio (early)	1.50 ± 0.07**	2.12 ± 0.03
	H/M ratio (delay)	1.34 ± 0.12**	2.22 ± 0.06
Standing test	Rest systolic BP [mmHg]	125.1 ± 22.0	130.6 ± 24.3
	Post systolic BP [mmHg]	114.1 ± 25.2#	129.4 ± 25.2
	ΔBP	- 11.0 ± 21.0*	- 1.2 ± 10.7
	Rest HR [beats/min]	71.7 ± 13.1	66.1 ± 13.0
	Post HR [beats/min]	82.4 ± 13.1	79.2 ± 22.8
	ΔHR	10.6 ± 9.8	13.1 ± 12.4
	Rest NA [pg/ml]	164.2 ± 86.9	218.8 ± 126.8
	Post NA [pg/ml]	266.9 ± 151.8	362.8 ± 188.6
	%NA	66.1 ± 58.9	72.6 ± 35.0

data = mean ± SD PD = Parkinson's disease

**p<0.0001 vs control *p<0.05 vs controls #p<0.05 vs rest

アソン検定をおこない、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

結 果

PD患者群は対照者群にくらべ早期像H/M比、後期像H/M比ともに有意に低下していた ($p<0.0001$)。起立負荷試験では、PD患者群では起立前後でBPが有意に低下していたが ($p<0.05$)、対照者群では不変であった (Table 1)。PD患者群における早期像H/M比と安静時NAの間には、弱い正の相関がみられた ($r=0.35$, $p<0.05$, Fig. 1A)。後期像H/M比についても同様であった ($r=0.29$, $p<0.05$, Fig. 1A)。対照群においては明らかな相関はみられなかった (Fig. 1B)。%NAの検討では、H/M比と%NAの間に相関はみられなかった。PD患者群と対象群ともにBP、ΔBP、HR、ΔHRとH/M比の間に相関はみられなかった。また、PD患者群においてΔBPとΔNA ($r=0.35$, $p<0.05$)、ΔBPとNA基礎値 ($r=0.38$, $p<0.01$)の間に弱い正の相関がみられた。OH⁺群とOH⁻群の間に早期像H/M比、後期像H/M比ともに有意差はなかった。また、ドパミン作動薬投与群 ($n=24$)と非投与群 ($n=26$)において安静時NA、ΔNA、ΔBPに有意差はなかった。

考 察

PD患者における病理学的な検討では、心臓交感神経節後障害の存在が示唆されている⁸⁾。また、神経生化学的には、自律神経障害が高度な自律神経不全を合併するパーキンソン病においてNAの基礎値の低下と起立負荷時の増加欠如が報告されており、交感神経節後線維機能障害が指摘されている⁹⁾。また、NAは末梢血管を支配する筋交感神経活動 muscle

sympathetic nerve activity (MSNA)とよく相関し、交感神経活動の指標になりうる⁷⁾。今回の検討でMIBG心筋シンチでのH/M比は、対照群にくらべ有意に低下しており、本研究対象のPD患者に心臓交感神経の障害の潜在が示唆される。さらにH/M比と安静時NAが緩やかではあるが相関をみると、PD患者において、心臓交感神経が障害されているほど、末梢血管を支配する交感神経の基礎活動も低下していると推定できる。このことから、PD患者では、MIBG心筋シンチは末梢交感神経活動の基礎活動を反映する可能性がある。MSNAについては、PD患者で、H/M比との間に相関はみられなかったとの報告¹⁰⁾があるが、自律神経障害が高度な例はMSNAの導出定量化が困難になることが多く、検討対象からはずれた影響で、本研究の結果と違いがみられたと推測される。NAは自律神経障害が高度な例でも一定値がえられ、より広い対象で指標となりうる。

起立負荷に対する心血管系の主要な調節反応系として圧受容器を介する圧反射系があり、これによって起立時に血圧の恒常性が保たれている。起立負荷時に交感神経の反射性興奮が生じ、交感神経終末よりNAが分泌され、血管のα受容体を介し血管平滑筋を収縮させ血管抵抗を増加させることで、血圧維持に働く。本研究では、心血管系の反応性の一部を%NA、ΔHR、ΔBPで評価したが、いずれもMIBG心筋シンチのH/M比との間に有意な相関はみられなかった。また、起立性低血圧の有無でMIBGの取り込みに有意差はなかった。これらの結果から、MIBG心筋シンチは、自律神経系における心血管系の反応性の指標とはならないと思われる。PD患者群において、ΔBPとΔNA、NA基礎値が相関したことは、末梢交感神経の脱神経と機能低下を示唆していると思われる。

PD患者において、補助診断法として有用であるMIBG心

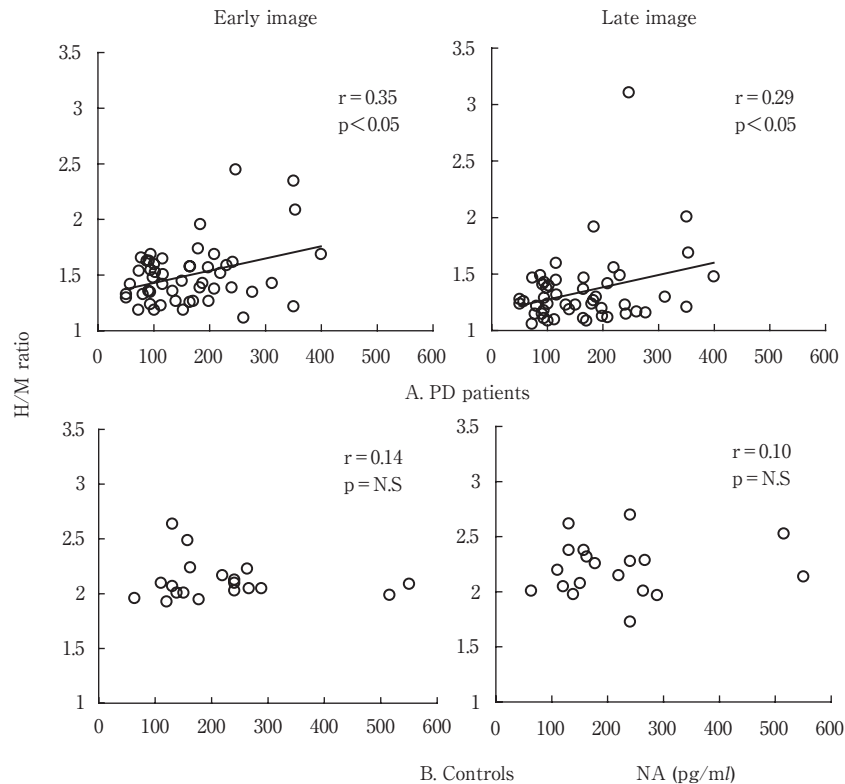


Fig. 1 Relationship between heart-to-mediastinum ratio (H/M ratio) and basal plasma (supine resting) noradrenaline level (NA: pg/ml).
 A. Parkinson's disease (H-Y stage I-IV). There is mild but significant positive correlation between H/M ratio and NA level.
 B. Controls. No significant correlation between H/M ratio and NA level.

筋シンチは、末梢血管の自律神経機能の安静時活動のある程度反映する可能性があるが、自律神経機能検査で評価する心血管系の反応性や起立性低血圧の程度を直接反映しているものではないことを考慮する必要がある。

文 献

- 1) 白水重尚, 安田武司, 柳 務ら: ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィによる心臓交感神経機能の検討. 臨床神経学 1994; 34: 402-404
- 2) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al: ^{123}I -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 189-194
- 3) Allcock LM, Ulyart K, Kenny RA, et al: Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1470-1471
- 4) Senard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M, et al: Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 584-589
- 5) 田中英高: 起立試験. 自律神経機能検査 第3版, 日本自律神経学会 編, 文光堂, 東京, 2000, pp 90-91
- 6) 岩瀬 敏: 基礎活動と反応性. 自律神経機能検査 第3版, 日本自律神経学会 編, 文光堂, 東京, 2000, pp 10-13
- 7) Wallin BG, Sundlöf G, Eriksson BM, et al: Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. Acta Physiol Scand 1981; 11: 69-73
- 8) Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al: Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. Acta Neuropathol (Berl) 2005; 109: 583-588
- 9) Niimi Y, Ieda T, Hirayama M, et al: Clinical and physiological characteristics of autonomic failure with Parkinson's disease. Clin Auton Res 1999; 9: 139-144
- 10) Shindo K, Kaneko E, Watanabe H, et al: Analysis of relationship between muscle sympathetic nerve activity and cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine uptake in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20: 1419-1424

Abstract**Relationship between cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy and cardiovascular autonomic function test (standing test) in Parkinson's disease**

Hideki Doi, M.D.¹⁾²⁾, Yuki Niimi, M.D.¹⁾, Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾³⁾, Shigeru Miwa, M.D.¹⁾,
Tomoko Yamana, M.D.¹⁾, Susumu Takagi, M.D.¹⁾⁴⁾, Akira Takahashi, M.D.⁵⁾ and Gen Sobue, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Higashi General Hospital of Nagoya

²⁾Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine

³⁾Department of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

⁴⁾Jousai General Hospital of Nagoya

⁵⁾Department of Neurology, Tokai Central Hospital

We investigated the correlation between results of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy and those of cardiovascular autonomic function tests in patients with Parkinson's disease (PD). ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy and a 5-minute standing test were performed in 50 patients with PD and in 19 control subjects. The value of the basal plasma noradrenaline (NA) level was used as an index of basal sympathetic nerve activity, and %NA was used to assess the response of sympathetic nerve activity. In addition, the parameters of Δ BP and Δ HR were evaluated to assess the autonomic response of the cardiovascular system. A mild, but significant correlation was observed between the myocardium to mediastinum (H/M) ratio and the values of the plasma NA baseline ($r = 0.35$, $p < 0.05$ in early image, $r = 0.29$, $p < 0.05$ in delay image). No significant correlation was observed between the H/M ratio and the other parameters (%NA, Δ BP, Δ HR). These results suggest that ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy may be associated with the basal sympathetic nerve activity, but not with autonomic nervous response of the cardiovascular system in patients with PD.

(Clin Neurol, 48: 56—59, 2008)

Key words: Parkinson's disease, MIBG myocardial scintigraphy, standing test, noradrenaline, autonomic nerve
