

<シンポジウム (4)-16-1>パーキンソン病(PD)の自律神経障害～全身とのクロストーク

パーキンソン病 (PD) の循環系予備能と運動処方の実際

平山 正昭¹⁾²⁾ 中村 友彦²⁾ 祖父江 元²⁾

要旨: PD は、錐体外路疾患としてだけでなく数々の非運動症状をともなう広範な病変を持った疾患である。とくに、心循環器系に関しては、早期から MIBG の異常がみられることが知られている。起立性低血圧などもパーキンソン病の早期の症状としてみられる。さらに、心臓の β_1 刺激薬による脱過敏をみとめ、運動時に心拍出量の増加に乏しく循環予備能の低下を招いている。このため疲労感との関連が高く、心交感神経が異常であるほど疲労感が強い。そのため、リハビリは過剰な運動処方を行えず、体幹機能の向上や音楽療法などの軽微な運動が適していると考えられる。

(臨床神経 2013;53:1376-1378)

Key words: 運動予備能, MIBG, 疲労感, 心交感神経, 運動療法

はじめに

PD の病理像は、黒質線状体系ドーパミン作動性ニューロンの変性のみならず中枢および末梢の自律神経系にも広範な病変が存在することが報告されてきている¹⁾。生化学的にも、大脳皮質や辺縁系、線条体以外に視床下部などでもノルエピネフリンの減少がみられている。さらに現在では、PD の前駆症状としてうつ症状や夜間睡眠障害、嗅覚障害などがみられることが報告され、PD を錐体外路疾患としてとらえるだけでなく、自律神経症状や認知症などの出現する変性疾患としてとらえることが重要になってきている。

PD の交感神経機能異常

循環器系の異常としては、ミオ MIBG 心筋シンチに初期から異常の出現することが知られている²⁾。MIBG の異常は、発症早期より出現することが多く、また進行にもなって異常の出現率が高くなる。さらに、自律神経障害のいちじるしいパーキンソン病の全身の MIBG 所見は、心臓での MIBG の取込みが低下するだけでなく四肢末梢での MIBG の取込みが低下しており、心臓だけでなく血管への交感神経の障害も存在する。PD での MIBG 心筋シンチの異常は、末梢性と中枢性の自律神経異常の鑑別やパーキンソニズムの鑑別に重要であることが知られている。また、この MIBG の異常は重症度や罹病期間と関連し、高齢になるほど異常の出現が増加する³⁾。MIBG と自律神経検査との関連では、バルサルバ試験での異常や筋交感神経活動の反応性と H/M 比との相関がみられるとする報告もあるが、臨床的な起立性低血圧は PD

で罹病期間や重症度と相関しないなどの相反した報告もされている。このいちじるしい MIBG 異常に比し、その心臓交感神経系の臨床症状は、あまり明らかにされていない。そこでわれわれは、心臓の交感神経異常と臨床症状との関連を明らかにするために、まず、薬理的には、選択的な β_1 刺激薬であるドブタミンに対する過敏反応が存在するかどうかを検討した⁴⁾。ドブタミン 4μ g 負荷により、有意な過剰血圧変化がみられ、その変化は MIBG の H/M 比と有意に相関した (Fig. 1)。健常者では変化しない濃度で、血圧や脈拍の増加、不整脈の頻度も増加する。したがって、過剰な心臓への負担は危険である。

心臓交感神経の異常と運動予備能

MIBG の異常は、起立性低血圧と相関する報告と相関しないとする報告があり一定していない。この原因として、心臓交感神経だけの異常では、明らかな臨床症状を生じないとする報告がされている。移植心による研究では、移植後の心臓交感神経の完全脱神経を起こしている心臓であっても、起立性低血圧はあまり生じず運動時などの脈拍や血圧反応にのみ異常が生じるとされている⁵⁾。そこで、心臓脱神経を起こした PD 患者でも、運動予備能に異常があるかを検討した⁶⁾。PD 患者では、歩行障害があるため運動負荷は、エルゴメーターをもちい、運動強度は低レベルの 50 Watt までを段階的に負荷した。Fig. 2 に示すように、健常者にくらべ PD では、脈拍が上がりやすいにもかかわらず cardiac contractility は MIBG 低下例では低下していることが明らかになった。cardiac contractility は、心筋収縮力を表すとされ、主に交感神経 β_1 作用が優位であるとされている。一方、脈拍の調節

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻〔〒461-8673 愛知県名古屋市東区大幸南1丁目1-20〕

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

(受付日: 2013年6月1日)

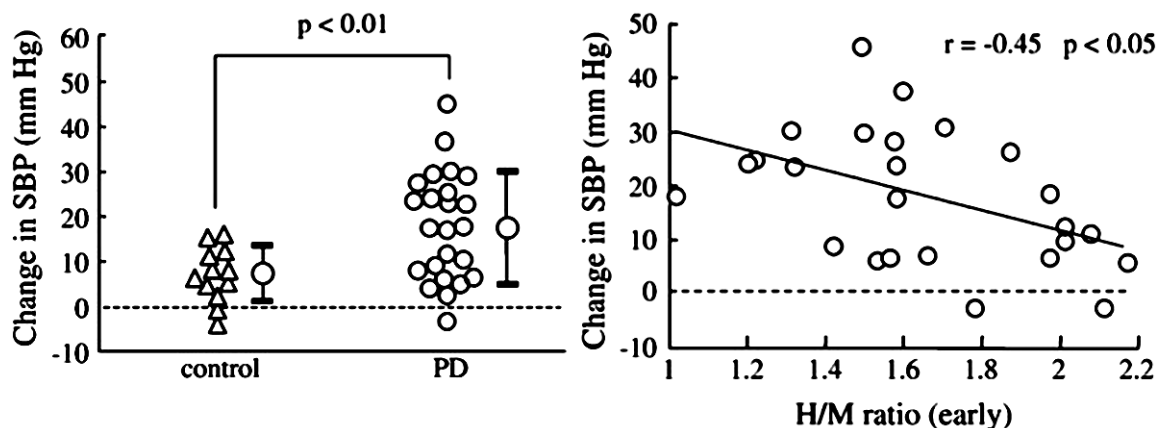


Fig. 1 ドパミン負荷時の血圧変動と MIBG 交感神経障害との関連.

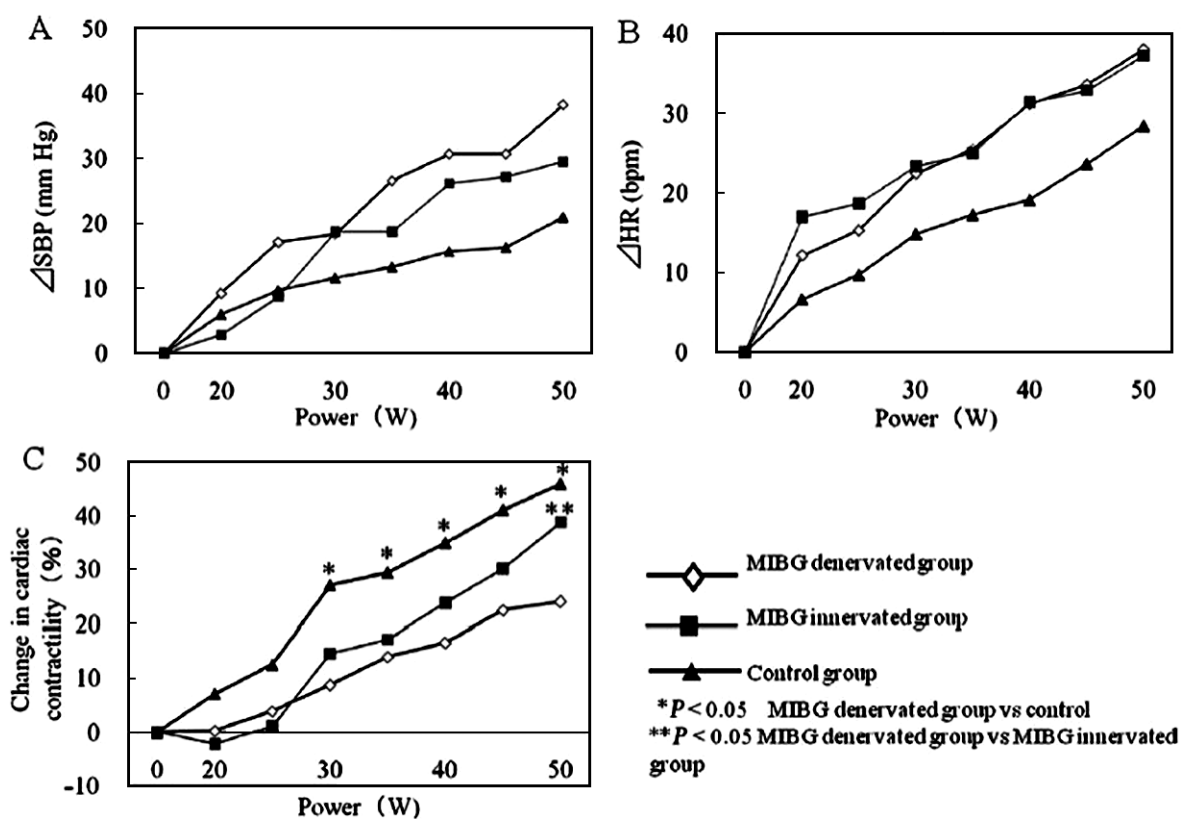


Fig. 2 運動負荷時の交感神経障害の有無による運動対応能の差異.

は副交感神経と交感神経β1の両方の作用により調節されている。PD患者での心筋収縮力が運動負荷によっても増加しないことは、PDでは運動予備能に異常があると考えられる。

運動予備能低下と臨床症状

運動予備能低下は、運動時に十分な血液が全身に循環しないことを意味する。心不全患者は、易疲労性を訴えることが知られている。PDでは、初期より疲労感を訴えるが、これ

らには、うつ症状の影響や固縮から来る筋疲労などが考えられている。しかし、運動時の運動予備能低下にも、疲労感を生じる可能性があるため、PDの疲労感と自律神経機能との関係を検討した⁷⁾。疲労感の検討には Parkinson's fatigue scale をもちい、自律神経機能の指標として、CVr-r、起立試験、ノルアドレナリン負荷試験、ドパミン負荷試験、MIBG心筋シンチをもちいた。疲労群と非疲労群とに分けたばあいに、交感神経系を選択的に検討できるノルアドレナリン負荷試験、ドパミン負荷試験、MIBG心筋シンチで有意な差がみ

られ、また Parkinson's fatigue scale とノルアドレナリン負荷試験、ドパミン負荷試験、H/M 比に有意な相関がみられたことから、疲労感はうつ状態などの影響だけでなく自律神経系も大きくかかわっていることが明らかになった。

運動処方

PD は運動症状以前に、非運動症状が先行することが知られている。便秘、嗅覚の低下、病前の MIBG 心筋シンチの低下などが知られており、また起立性低血圧は発症早期から出現していることが知られている⁸⁾。したがって、早期から運動予備能が低下している可能性がある。しかし、PD に関して運動処方に関するリハビリの報告はないが、われわれの報告の結果からは PD では早期から運動時に疲労感がみられる。軽度の運動であっても脈拍が増加し、増加の程度に対して十分な心臓の収縮がみられない。さらにこのように心臓交感神経の反応が悪いばあいには疲労感を訴えやすい。そのため、リハビリ自身を継続できない可能性がある。したがって、一般に考えられている筋肉トレーニングや運動負荷は、PD のリハビリにはなじまないかもしれない。PD には、Lee-Silvermann の big 療法やヨガなどの体幹機能を重視したリハビリが効果的とされている。また、疲労感を生じない音楽療法も効果があるとされている⁹⁾。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
- 2) 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* 1995;53:230-234.
- 3) Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, et al. Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:423-426.
- 4) Nakamura T, Hirayama M, Ito H, et al. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007;263:133-138.
- 5) Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, et al. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *New Engl J Med* 2001;345:731-738.
- 6) Nakamura T, Hirayama M, Yamashita F, et al. Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1183-1189.
- 7) Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2011;26:1869-1874.
- 8) Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333-341.
- 9) 平山正昭, 鶴飼久美子. さまざまな音楽療法のかたち 医療と音楽療法の連携 名古屋大学におけるパーキンソン病に対する音楽療法の試み. *音楽医療研究* 2011;4:1-5.

Abstract

The cardiac reserve in Parkinson's disease and exercise therapy

Masaaki Hirayama, M.D.¹⁾²⁾, Tomohiko Nakamura, M.D.²⁾ and Gen Sobue, M.D.²⁾

¹⁾Department of Medical Laboratory Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

The clinical feature of Parkinson's disease (PD) is not based on the identification of the extrapyramidal symptom such as bradykinesia, restinbg tremor, rigidity, but also other non-motor symptom (REM sleep disorder, autonomic dysfunction, hyposmia etc). According to the cardio-sympathetic dysfunction, it is well known abnormal MIBG and orthostatic hypotension finding was seen in early disease stage. Furthermore denervation supersensitivity using $\beta 1$ stimulant correlates the severity of MIBG image, so that this abnormal cardiac function induces inadequate cardiac capacity for exercise. Inadequate cardiac capacity makes easy fatigability, which correlates the abnormal MIBG image and cardio-sympathetic damage. So it is difficult to prescribe a specific exercise program to meet individual PD patients needs. Music therapy and trunk exercise(for example Tai-Chi exercise) are better suited for PD patients.

(*Clin Neurol* 2013;53:1376-1378)

Key words: cardiac reserve, MIBG, fatigue, cardiac sympathetic, exercise therapy