パーキンソン病の心臓交感神経除神経過敏

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は、中脳黒質のドパミン産生神経細胞の変性低下によって、黒質線条体の神経伝達物質ドパミンが低下することにより発症する慢性進行性の中樞神経系疾患である。ドパミン産生神経細胞の約80%の消失により症状が出現するため、発症年齢のピークは50歳台後半から60歳台であり、安静時のふるえ、筋強剛(筋固縮)、動作緩慢や姿勢反射障害などを主症状とする。日本での有病率は10万人当たり100~150人といわれ、決して稀な病態ではない。

PD患者では、錐体外路症状だけでなく、精神症状や便秘や起立性低血圧などの自律神経系の障害が認められる¹⁾。特に心臓では、早期からmetaiodobenzylguanidine (MIBG) の取り込み低下とともに²⁾、組織学的にも心臓に分布する交感神経軸索の著明な低下が報告されている³⁾。MIBGはノルアドレナリン (noradrenaline, NA) の類似物質であり、交感神経終末において、取り込み・貯蔵・放出ともにNAと同様の動態を示すが代謝を受けず長くとどまり、受容体には結合せず生理活性を持たない。そのイメージングは心臓交感神経の分布と機能を客観的に評価できる検査法であり、集積欠損は局所的な交感神経の除神経状態を示し、心臓からのクリアランスは交感神経活動の状態を反映する⁴⁾。投与15分頃の早期像と3~4時間後の後期像の、プラナー正面像とsingle photon emission computed tomography像を撮るのが一般的である。PD患者では高率に、早期像と後期像ともにMIBGの集積低下が認められ、PDが重症であるほど、また発症年齢が高いものほど、心臓交感神経障害が強いという報告がある⁵⁾。実際、PD患者は血漿NA低値であり⁶⁾、MIBG値と血漿NA基礎値の間には相関関係があるという報告もある⁷⁾。

一方、PDでは、交感神経の除神経によって起こる、交感神経作動薬に対する感受性の増加、すなわち除神経過敏 (denervation supersensitivity) が報告されている⁸⁾。その例として、PD患者では、(健常者に比べて) ドブタミンによる作用増強が認められる。ドブタミンはほぼ選択的に β_1 受容体に作用するため、 β_1 を介した心臓の過敏状態が想定されている⁹⁾。除神経過

敏のメカニズムとしては、 β_1 受容体数の増加とそれに伴うアデニレートシクラーゼ活性の上昇のみならず、特にNAの作用ではシナプス前再吸収の低下や¹⁰⁾、Gsa [GTP-binding protein (stimulate) alpha subunit] の増加を伴わない β_1 受容体の下流の変化¹¹⁾などが考えられている。

このような状況で、宮本らの論文は¹²⁾臨床的に示唆に富み重要な論文である。いわゆる敗血症性ショックに陥ったPD患者に対して、NAを使用したところ非連続性のventricular tachycardia (VT) に陥ったが、バゾプレッシンに変えたところ、不整脈は減少しショックからの離脱ができたという報告である。この患者は、MIBG心筋シンチグラフィの後期相で心臓が全く描出されず、交感神経節後線維の高度な障害と除神経が示唆された患者であった。NAは強力な α_1 作用とともに β_1 作用を有しているため、この患者で危険な不整脈が引き起こされたものと思われる。しかし、PD患者の多くがMIBG検査の異常を示すにもかかわらず、カテコラミンを使用して明らかな除神経過敏症状を呈したという報告は少ない。その理由が、MIBG検査の異常の程度と除神経過敏とは実は関係ないのか、またはMIBG異常がある一定以上にならないと除神経過敏としての症状が出ないのか、それとも本症例のように不整脈という顕著な症状ではなく、血圧上昇や頻脈というような比較検討のできない症状のため見逃されることが多いのか、さらには本患者はショック状態でありその要素が加味されたのか、今後の検討課題かもしれない。また、選択的 α_1 受容体刺激薬では反応はどうか、これも興味深い。いずれにせよ、PD患者にカテコラミンを投与するときには、除神経過敏の可能性あることを考慮に入れておくことが必要である。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

中尾 慎一

近畿大学医学部麻酔科学講座

(〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2)

文 献

- 1) 望月秀樹. パーキンソン病の初期診断と自律神経症状. 自律神経 2013;50:98-100.
- 2) Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, et al. A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[¹²³I] iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. J Auton Nerv Syst 1994;49:81-4.
- 3) Orimo S, Oka T, Miura H, et al. Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:776-7.
- 4) 日本循環器学会. 心臓核医学検査ガイドライン：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2003-2004年度合同研究班報告）. Circ J 2005;69(Suppl IV):1125-207.
- 5) 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;74:423-6.
- 6) Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. J Neurol Sci 2012;313:57-63.
- 7) 土井英樹, 新美由紀, 長谷川康博, 他. パーキンソン病における ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィと起立負荷試験の関連性. 臨床神経 2008;48:56-9.
- 8) Senard JM, Valet P, Durrieu G, et al. Adrenergic supersensitivity in parkinsonians with orthostatic hypotension. Eur J Clin Invest 1990;20:613-9.
- 9) Nakamura T, Hirayama M, Ito H, et al. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in

Parkinson's disease. J Neurol Sci 2007;263:133-8.

- 10) Vatner DE, Lavalley M, Amano J, et al. Mechanisms of supersensitivity to sympathomimetic amines in the chronically denervated heart of the conscious dog. Circ Res 1985;57:55-64.
- 11) Warner MR, Wisler PL, Hodges TD, et al. Mechanisms of denervation supersensitivity in regionally denervated canine hearts. Am J Physiol 1993;264:H815-20.
- 12) 宮本和幸, 田中幸太郎, 田中俊生, 他. 除神経過敏へのノルアドレナリン投与で心室頻拍をきたした重症パーキンソン病の1例. 日集中医誌 2015;22:38-41.

受付日 2014年10月 2 日

採択日 2014年10月28日

Cardiac sympathetic denervation supersensitivity in Parkinson's disease

Key words: ① Parkinson's disease, ② sympathetic nerve, ③ denervation supersensitivity

Shinichi Nakao

Department of Anesthesiology, Kinki University Faculty of Medicine
(377-2 Ohno-Higashi, Osaka Sayama, Osaka 589-8511, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2015;22:12-3.