

＜シンポジウム (4)-16-2＞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

パーキンソン病およびその関連疾患における運動時血圧調節異常

出口 一志¹⁾

要旨：自律神経不全を主症状とする多系統萎縮症や純粋型自律神経不全症は運動時低血圧（EIH）、運動後の血圧低下遷延と起立性低血圧増強を示す。また運動中に過剰な血圧上昇を示すこともある。一方、パーキンソン病（PD）では運動時および運動後の血圧が健常者よりも有意に低く、一部の例はEIHの症状を示す。ピーク運動時の心拍数増加が不十分なPDでは運動時の血圧上昇も不良である。しかし心臓交感神経脱支配の有無は運動時血圧の上昇には影響しない。PDの運動時血圧はlevodopa内服には影響されないため、EIHなどの血圧異常はPDの病態に起因するらしい。PDには高度ではないが明らかな運動時血圧調節障害が存在している。

（臨床神経 2013;53:1379-1381）

Key words：パーキンソン病，自律神経不全，運動，血圧調節，低血圧

はじめに

運動時の血圧異常は、1) 自律神経不全を原因とする a) 運動開始直後からの連続的な血圧低下、b) 運動中の過敏性血圧上昇、c) 運動後の血圧低下の遷延と、2) 心疾患を原因とする運動中に突然おこる血圧低下の2群に大別される。本稿では前者に焦点を絞り、自律神経不全を主症状とする多系統萎縮症（multiple system atrophy; MSA）および純粋型自律神経不全症（pure autonomic failure; PAF）における運動時血圧調節障害について概説した後、パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）におけるこれまでの知見について述べる。

自律神経不全患者における運動時血圧変化

自転車エルゴメーターをもちいた運動負荷を臥位でおこなうと、健常者は運動強度の増加に並行して血圧と心拍数が上昇する。一方、交感神経節前障害を有するMSA（Shy-Drager症候群）や節後障害を有するPAFでは運動開始直後から血圧が連続的に低下し、10 mmHg以上の収縮期血圧（systolic blood pressure; SBP）低下を示す（運動時低血圧（exercise-induced hypotension; EIH））。その程度はPAFの方がMSAよりも高度である。心拍数の増加はMSAおよびPAFでは軽度にとどまるが、心係数の増加は健常者、MSA、PAFで同等である。一方、全身血管抵抗の低下はMSAおよびPAFで顕著である。この著明な全身血管抵抗低下は、交感神経活動の低下に基づく非活動筋や内臓の血管収縮不全による活動筋への血流再分配減少に起因するとされ、EIHの主因となる。運動終了後、健常者の血圧上昇はすみやかに前値に復するが、MSAおよびPAFではEIHが遷延する¹⁾。そのような状況下

での起立負荷は、起立性低血圧（orthostatic hypotension; OH）を増悪させる²⁾。

EIHがPAFの初発症状となった報告では、当初、運動後に限ってめまい感がみられ、8カ月後にOH出現、2年後に運動中の血圧上昇欠如と運動後の血圧低下が確認されている³⁾。このような例の存在はEIHの認識が自律神経不全の早期診断に重要であることを示唆している。また、PAFでは冠動脈に狭窄がなくても、運動負荷中に胸痛をともなわない虚血性の心電図変化をきたすばあいがある。これはEIHが原因というよりも心拍数増加による心筋酸素消費の増加やバソプレシン分泌による血管収縮によると考えられている⁴⁾。

PAFでは、軽度の運動が過敏性の血圧上昇を示すばあいがある。この機序として α 受容体（血管収縮性）および β 受容体（血管拡張性）の脱神経過敏のバランスや α 受容体の機能変化の関与が考えられる。そのような例でも運動終了後には著明な血圧低下と血圧の回復遅延を示す⁵⁾。

パーキンソン病における運動時血圧変化

自転車エルゴメーターによる検討では、PD（Hoehn & Yahr重症度2～3）および健常者とも運動強度の増加にともない血圧と心拍数の上昇を示すが、PDの血圧は75W以上の負荷で健常者よりも有意に低い。また運動終了後の血圧もPDが健常者よりも有意な低値を示す。個々の例を検討すると、PDの一部にはEIHによる症状がみとめられる⁶⁾。PDの運動時血圧をさらに詳細に検討するため、Hoehn & Yahr重症度2の患者が、ピーク運動時の心拍数が最大心拍数（220 - 年齢）の85%に達したもの（PD-Max群）と達しなかったもの（PD-NoMax群）の2群で比較された。PD-Max群では、

¹⁾ 香川大学消化器神経内科〔〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1〕
（受付日：2013年6月1日）

SBP がピーク運動時で最大下運動時とくらべて有意な上昇を示したが, PD-NoMax 群では上昇しなかった. また PD-NoMax 群では, ピーク運動時の心拍数が PD-Max 群および健常群より有意に低値であり, SBP も健常群より有意に低値を示した⁷⁾. 以上の結果から, PD の一部に運動時血圧調節異常の存在が示唆される.

Levodopa はノルアドレナリン (noradrenaline; NA) の分泌を低下させ, PD の運動時血圧調節に影響を与えるかもしれない. その検証として Hoehn & Yahr 重症度 2 の患者が, トレッドミル負荷の 12 時間前から内服を中止したもの (PD-off 群) と負荷 30 ~ 60 分前に内服したもの (PD-on 群) の 2 群に分けて比較検討された. 安静時の血漿 NA およびピーク運動時の SBP, 心拍数, 血漿 NA は, PD-on 群および PD-off 群が健常群よりも有意に低値を示した. しかし, これらの要因は PD-on 群および PD-off 群の間で有意差を示さなかった. 以上より, PD における運動時血圧調節異常は薬剤性ではなく, 疾患そのものによることが示唆される⁸⁾.

PD (Hoehn & Yahr 重症度 1 ~ 2) を MIBG 心筋シンチグラフィによって心臓交感神経脱支配あり (PD-denervated 群) と脱支配なし (PD-innervated 群) の 2 群に分け, 自転車エルゴメーターを施行すると, SBP および心拍数は 2 群ともに運動強度の増加に対応して健常群と同等の上昇を示す. 一方, 心収縮力は運動強度の増加とともに PD-denervated 群が健常群および PD-innervated 群より有意に低値を示した. この結果は PD-denervated 群における運動能力低下を示唆している⁹⁾.

PD でも足踏みや歩行といった最大下運動により起立時の血圧低下が改善することがある. これには下肢筋の適度な運動が骨格筋ポンプを働かせたことによる静脈環流の増加や交感神経節後障害による NA のクリアランス低下が関与したと考えられる.

おわりに

PD は, MSA や PAF ほどではないが, EIH などの運動時血圧調節障害を有している. EIH は体力低下や倦怠感, めまい感, そして高度のばあいには失神を誘発する. また OH も

増強させる. これらは運動機能低下や転倒による外傷, 骨折の原因となり, 生活の質を悪化させる. したがって PD および自律神経不全を有する疾患の管理においては, 運動時血圧調節障害への配慮も重要である.

※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) Smith GD, Watson LP, Pavitt DV, et al. Abnormal cardiovascular and catecholamine responses to supine exercise in human subjects with sympathetic dysfunction. *J Physiol* 1995;484:255-265.
- 2) Smith GD, Mathias CJ. Postural hypotension enhanced by exercise in patients with chronic autonomic failure. *QJM* 1995;88:251-256.
- 3) Smith GD, Bannister R, Mathias CJ. Post-exertion dizziness as the sole presenting symptom of autonomic failure. *Br Heart J* 1993;69:359-361.
- 4) Asahina M, Hiraga A, Hayashi Y, et al. Ischemic electrocardiographic change induced by exercise in a patient with chronic autonomic failure. *Clin Auton Res* 2006;16:72-75.
- 5) Ogawa E, Sakakibara R, Kishi M, et al. Exercise-induced hypertension in pure autonomic failure. *Eur J Neurol* 2009;16:e151-152.
- 6) Reuter I, Engelhardt M, Freiwaldt J, et al. Exercise test in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 1999;9:129-134.
- 7) Werner WG, DiFrancisco-Donoghue J, Lamberg EM. Cardiovascular response to treadmill testing in Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther* 2006;30:68-73.
- 8) DiFrancisco-Donoghue J, Elokda A, Lamberg EM, et al. Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's disease on and off medication. *Mov Disord* 2009;24:1773-1778.
- 9) 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.
- 10) 出口一郎, 山元敏正, 二宮充喜子ら. 運動によって起立性低血圧が改善したパーキンソン病にともなう自律神経不全症の 1 例. *自律神経* 2011;48:64-67.

Abstract**Impaired exercise-induced blood pressure control in patients with Parkinson's disease and related disorders**Kazushi Deguchi, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Gastroenterology and Neurology, Kagawa University

An almost directly proportional increase in blood pressure (BP) and heart rate with exercise intensity has been reported in healthy subjects. In contrast, patients with multiple system atrophy (MSA) and pure autonomic failure (PAF) characterized by autonomic failure exhibit exercise-induced hypotension (EIH), prolonged hypotension following the cessation of exercise and exaggerated orthostatic hypotension after exercise. EIH, which can be the earliest symptom of PAF, provides a clue to the diagnosis of autonomic failure. Exercise-induced hypertension, which may be due to adrenergic receptor supersensitivity, may also be observed. BP during and after exercise was significantly lower in patients with Parkinson's disease (PD) than in healthy subjects. Some PD patients exhibited symptoms related to EIH. PD patients who did not achieve 85% of target HR with treadmill testing lacked BP elevations during sub-maximal and peak exercise. On the other hand, no significant difference was observed in exercise-induced BP elevations between PD patients with and without cardiac sympathetic denervation. Since BP control during exercise in PD was not affected by dosing with levodopa, exercise-related BP abnormalities in PD appear to manifest with the disease. These findings suggest that PD has impaired exercise-induced BP control, but not to the extent of MSA and PAF.

(Clin Neurol 2013;53:1379-1381)

Key words: Parkinson's disease, autonomic failure, exercise, blood pressure control, hypotension
