



Parkinson病における起立性低血圧と体組織との関連

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2024-02-13 キーワード (Ja): キーワード (En): Parkinson' s disease, body mass index, orthostatic hypotension, leptin, body composition 作成者: 中村, 友彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000070

月刊「脳神経内科」2022 年 1 月号

Parkinson 病における起立性低血圧と体組織との関連

Relationship between orthostatic hypotension and body composition in Parkinson's disease

中村友彦

浜松医科大学医学部附属病院 脳神経内科 〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目 20 番 1 号

Tomohiko Nakamura, MD

Department of Neurology, Hamamatsu University Hospital, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku,
Hamamatsu city, Shizuoka, Japan 431-3192, Japan

Key Words: Parkinson's disease, body mass index, orthostatic hypotension, leptin, body composition

はじめに

起立性低血圧はパーキンソン病にみられる非運動症状の代表的な症状の一つであり、30%程度の患者にみられる¹。その主要な病態は圧反射異常による末梢血管収縮反応の障害と心臓交感神経の脱神経とされている²⁻⁵。危険因子としては、長い罹病期間、男性、高齢、臥位血圧高値、ドパミン系作動薬の使用などがあるが^{6, 7}、体組成に関する報告はほとんど報告がない。本稿では体組成計で測定可能な body mass index (BMI)、筋肉量、体脂肪、また BMI と関連があるとされるレプチン、さらには身長について起立性低血圧との関連を一般集団における報告も交えて概説する。

BMI と起立性低血圧

一般集団においては特に高齢者で高血圧、長期臥床、心筋梗塞の既往、血圧に影響する薬物など、複数の要因が起立性低血圧に関連する^{8, 9}。また起立性低血圧のある者の方が起立性低血圧のない者よりも BMI が低いとする報告がある^{8, 10, 11}。その一方で低 BMI と起立性低血圧の間に関連がなかったとの報告もあり^{12, 13}、BMI と起立性低血圧との関連は一貫していない。一貫性のない理由は、これらの研究における母集団がかなり不均一であるためかもしれない。これらの研究のほとんどに糖尿病および/または高血圧症患者、および血圧に影響を与える可能性のある薬を服用している患者が含まれていた。Atli らによると降圧治療、糖尿病、心筋梗塞の既往、心不全、または起立性低血圧を引き起こす可能性のある投薬を受けた被験者を除く健康な高齢者の起立性低血圧を調べたところ、起立性低血圧のある被験者となない被験者の間で BMI に差がないとした⁹。一方、Fedorowski らは多変量解析において、起立性低血圧は女性、降圧治療、および低 BMI によって決定される可能性があったとした¹⁴。

パーキンソン病でもいくつかの報告があるが、発症早期未治療例においては2つの報告がある。90 例を用い体重と自律神経障害を観察した研究において、BMI 18.5 未満の例はヘッドアップティルト試験で収縮期血圧の低下が $36 \pm 22 \text{ mmHg}$ であったのに対し、BMI が 18.5-25 の正常体形では $17 \pm 17 \text{ mmHg}$ 、BMI 25 以上の例では $17 \pm 18 \text{ mmHg}$ であり、BMI が低い群で有意に収縮期血圧の低下が高度で、起立性低血圧の出現頻度も BMI 低値群 87.5%、正常体形群 45.1%、高値群は 58.3%と有意な差であった¹⁵。さらに 65 歳以上で BMI が 22 より低い方が、65 歳未満で BMI が 22 以上の群より有意に起立性低血圧の出現頻度が高かったとしている ($64.4\% \text{ vs } 22.2\%$, $P = 0.019$)¹⁵。中国における 218 例の未治療早期パーキンソン病の検討は、患者を男性と女性に分けて BMI と関連因子との関連を検討しているが、男性、女性とも BMI と起立時の収縮期血圧ならびに拡張期血圧変化に相関を認めた¹⁶。

われわれもまたパーキンソン病患者を男性と女性、さらに 65 歳未満の群と 65 歳以上のサブグループに分け同様の検討を行った。その結果、図 1 に示すように 65 歳以上の高齢患者においてヘッドアップティルト試験中の収縮期血圧変化と BMI とに有意な相関関係を認め（男性, $r = 0.47$, $p = 0.006$; 女性, $r = 0.43$, $p = 0.005$ ）、BMI が低い高齢のパーキンソン病患者は起立性低血圧のオッズ比も増加していた（男性: BMI < 20.5; オッズ比, 6.79; 95% CI, 1.06- 43.36; 女性: BMI < 18.5; オッズ比, 5.11; 95% CI, 1.05-24.96).¹⁷。

BMI 低値と起立性低血圧との関連の根底にある詳細なメカニズムは明確ではないが、1 つの考えられる説明は体内における塩分と水分の保持が関連する。高い BMI（例えば、高い血漿量）を持つ患者では、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化によると考えられる自律神経活動が増加している¹⁸。そのことから、BMI が低く塩分と水分の保持が低下している例は自律神経活動が低下していることが示唆される。さらに、水のボラス治療は有用な起立補助剤である。250 mL のコップ 2 杯の水を飲むと、起立時の収縮期血圧が約 2 時間、20mm Hg 増加することが示されている¹⁹。このメカニズムは交感神経アドレナリン作動性ニューロンの活性化とノルエピネフリンの血漿濃度の増加とされる^{20, 21}。したがって、水分保持による交感神経系の反応は、起立時に血圧コントロールに重要な役割を果たす可能性がある。また別の理由として Umehara らは、BMI に反映される栄養状態がパーキンソン病の自律神経に影響を与える可能性、さらには起立性低血圧のメカニズムとして青斑核は心血管系機能の中枢調節に重要な役割を果たしているが、ラットモデルにおいて青斑核の変性で体重が低下するが、視床下核の深部刺激療法によって体重は改善するため、体重変動が青斑核、視床下核、視床下部のノルアドレナリン作動性相互作用によって調節されている可能性があり、BMI と起立不耐症との関連は節後交感脱神経および青斑核とそこからノルアドレナリン作動性ニューロンの投射を受ける背側迷走神経複合体、疑核、孤束核の病理学的変化に関連している可能性を推定している¹⁵。

Kotagal らは 275 人のパーキンソン病患者において起立性低血圧を増悪させる因子を調べた²²。その結果、102 週の観察でより長い罹病期間の患者とともに、低い BMI が悪化の因子であったとし、BMI 低値は血症尿酸レベルの低下のマーカーの可能性があり、パーキンソン病の病因に関与していると推測される酸化ストレスの増強をコントロールする能力の低下の代理となる可能性があるとしている。一方、Campese らはヨーロッパの 173 人のパーキンソン病の分析で BMI と起立性低血圧については男女とも明らかな関連は見られなかった。彼らは BMI と起立性低血圧との関連はアジア人からの報告が多く、民族的、形態計測的な違いを反映していると推測した¹。

BMI はレプチン濃度と相関することも知られているが、これに関しては次に述べる。

体脂肪・レプチンと起立性低血圧

レプチンは脂肪組織から分泌される 167 個のアミノ酸からなるタンパク質ホルモンで、食物摂取、エネルギー消費、体重の制御に役割を果たす²³。さらに、レプチンは自律神経系に作用し、交感神経の興奮と血圧調節にも関与する²⁴⁻²⁶。循環レプチンの量は体脂肪の量を反映し²⁷、血清レプチン濃度は健康な個人の BMI と相関する²⁸。またレプチン濃度は男性より女性の方が高いことが知られている²⁹。レプチンは視床下部弓状核を活性化し、それが局所交感神経活動を増加させ心房圧の上昇をもたらす²⁶。さらに、視床下部ニューロンのレプチン受容体の活性化に関与する細胞内シグナル伝達経路は、心房圧と心拍数を維持する交感神経緊張を高めることが報告されている³⁰。レプチン遺伝子にミスセンス変異がある家系では、非常に低レベルのレプチン濃度と顕著な起立性低血圧を呈したことが明らかとなった³¹。このような観察から、レプチンが血圧の交感神経制御を維持する上で重要な役割を果たしていることを示しているとして、Ozawa らは多系統萎縮症においてレプチンが起立性低血圧の発生に影響を与える可能性があるかと推測した。しかし多系統萎縮症患者と対照の間で血清レプチン濃度に有意差はなかった³²。

著者らはパーキンソン病において同様の検討を行った³³。その結果、ヘッドアップティルト試験における血圧低下とレプチン濃度の低値とが関連している可能性を見出した（図 2）。さらに年齢、疾患期間、H&Y スケール、レボドパ等価量、BMI、およびヘッドアップティルト 60 度でのレプチン濃度を独立変数として行った段階的な多重線形回帰分析において、レプチン濃度は男性、女性の双方でパーキンソン病患者の収縮期血圧変化に有意に関連する唯一の変数であった（男性； $R = 0.450$ ； $p = 0.016$ 、女性； $R = 0.472$ ； $p = 0.013$ ）。前述の Ozawa らのデータにおいて血清レプチン濃度が高い多系統萎縮症患者では顕著な起立性低血圧を発症しなかったことから、少なくともレプチン濃度が高値の場合は起立性低血圧を来しにくい可能性がある。

起立負荷に対するレプチン濃度の上昇に関しては、コントロールまたはパーキンソン病患者のいずれかにおいてもヘッドアップティルト試験中に有意な変化は認めなかった³³。以前の研究では、慢性レプチン注入は動脈圧または HR を有意に増加させたが²⁵、急性レプチン注入は増加しなかった³⁴。これらの研究および我々の結果は、レプチンは起立性ストレスに対してノルエピネフリンなどの通常増加する他のホルモンとは異なることを示している。

二重 X 線吸収測定法（DXA）によって体脂肪を測定した研究では、2 年間の観察でパーキンソン病患者の 73% に体重減少を認めたが、なかでも体脂肪量の減少が体重の減少のかなりの部分を構成し、体重が減った患者では体重が減らなかった患者よりも血清レプチン濃度が低かったとしている

³⁵。このような患者ではレプチンによって惹起される交感神経興奮はより抑制されている可能性があり、レプチン濃度を正常に保つことはパーキンソン病の起立性低血圧に対して治療的価値があるかもしれない。

身長と起立性低血圧

前述した Campese らはパーキンソン病の起立性低血圧と身長との関連も検討している¹。それによると男性において身長の高さと起立後3分での血圧変化が正の相関を示し、172.5cm以上の身長の高い患者は起立後3分では収縮期血圧の低下を、それより身長が低い患者は収縮期血圧増加を認めたとしている。そのメカニズムについてははっきりしないが、一般人口における検討では、おそらく静水圧メカニズムを反映して身長が低い方が安静時の収縮期血圧と平均血圧が高く、拡張期血圧は低くなるとされ、またその差は加齢とともにより大きくなることから、パーキンソン病においても類似の非神経原性のメカニズムがあるのかもしれないとしている¹。われわれの以前の検討では、65歳以上の高齢のパーキンソン病においては身長と血圧変化とには明らかな関連はなかった（男性： $r = -0.107$, $p = 0.344$ ；女性： $r = -0.203$, $p = 0.202$ ）¹⁷。これは一般に日本人の方が欧米人よりも身長が低いことから、この相違は人種差を反映しているかもしれない。

筋肉量と起立性低血圧

筋肉は水分量と血圧を維持するための水分の貯蔵庫となる。したがってとくに高齢者では筋肉の喪失は起立性低血圧のリスクとなる可能性があり、Benton らは平均年齢76歳の一般高齢者69人において加齢に伴う筋肉の喪失が起立性低血圧のリスクとなる可能性について検討している。その結果、筋肉量の少ない群は正常群と比較して有意な起立時の血圧低下を認め、高齢者は加齢に伴う筋肉の喪失により早朝の起立時収縮期血圧が不安定となり、起立性低血圧と転倒のリスクも高める可能性があるとしている³⁶。

93人のパーキンソン病患者と78人の配偶者/兄弟を対照として体組成を分析した研究によると、パーキンソン病ではBMIや脂肪量は対照群より低かったのに対し、骨格筋量は比較的保たれていたとしているが³⁷、起立性低血圧との関連に関する分析はない。循環血液量という観点からも非常に重要なパラメーターの可能性があり、今後の検討が望まれる。

おわりに

パーキンソン病においては水分と塩分の保持の低下やレプチン濃度低値に関連する可能性のあるBMIの低値や、さらには筋肉量の低下も起立性低血圧に関連している可能性がある。水分、栄養、そして体重の適切な管理と適度な運動による筋肉量の保持はパーキンソン病患者、特に高齢者における起立性低血圧の解決策の1つとなる可能性がある。

文献

1. Campese N, Goebel G, Leys F, et al. Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease: Do Height and Weight Matter? *Mov Disord* 2021.
2. Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; **20**: 409–14.
3. Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2011; **310**: 123–8.
4. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, et al. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2020; **10**: S57–S64.
5. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA. Baroreflex Dysfunction. *N Engl J Med* 2020; **382**: 163–178.
6. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; **17**: 625–8.
7. Fereshtehnejad SM, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsons Dis* 2014; **2014**: 475854.
8. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 273–80.
9. Atli T, Keven K. Orthostatic hypotension in the healthy elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; **43**: 313–7.
10. Applegate WB, Davis BR, Black HR, et al. Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort. *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**: 1057–64.
11. Ooi WL, Barrett S, Hossain M, et al. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population. *JAMA* 1997; **277**: 1299–304.
12. Raiha I, Luutonen S, Piha J, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 930–5.
13. Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, et al. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J Hum Hypertens* 2009; **23**: 33–9.

14. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; **31**: 85–91.
15. Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, et al. Body weight and dysautonomia in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2016.
16. Wu Q, Liu M, Yu M, Fu J. Sex differences in underweight and body mass index in Chinese early de novo patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2020; **10**: e01893.
17. Nakamura T, Suzuki M, Ueda M, et al. Lower body mass index is associated with orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2017; **372**: 14–18.
18. Burke V, Beilin LJ, German R, et al. Postural fall in blood pressure in the elderly in relation to drug treatment and other lifestyle factors. *Q J Med* 1992; **84**: 583–91.
19. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 451–8.
20. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, et al. A potent pressor response elicited by drinking water. *Lancet* 1999; **353**: 723.
21. Jordan J, Shannon JR, Black BK, et al. The pressor response to water drinking in humans : a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; **101**: 504–9.
22. Kotagal V, Lineback C, Bohnen NI, et al. Orthostatic hypotension predicts motor decline in early Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; **32**: 127–129.
23. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; **22**: 221–32.
24. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; **46**: 2040–3.
25. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; **31**: 409–14.
26. Rahmouni K, Morgan DA. Hypothalamic arcuate nucleus mediates the sympathetic and arterial pressure responses to leptin. *Hypertension* 2007; **49**: 647–52.
27. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; **1**: 1311–4.
28. Isidori AM, Strollo F, More M, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1954–62.
29. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, et al. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; **2**: 949–50.
30. Tanida M, Yamamoto N, Shibamoto T, Rahmouni K. Involvement of hypothalamic AMP-activated protein kinase in leptin-induced sympathetic nerve activation. *PLoS One* 2013; **8**: e56660.
31. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than

- peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. J Clin Endocrinol Metab 1999; **84**: 3686–95.
32. Ozawa T, Tokunaga J, Arakawa M, et al. The circulating level of leptin and blood pressure in patients with multiple system atrophy. J Neurol Sci 2014; **347**: 349–51.
 33. Nakamura T, Suzuki M, Okada A, et al. Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease Mov Disord 2016; **in press**.
 34. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. J Clin Invest 1997; **100**: 270–8.
 35. Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Weight loss, body fat mass, and leptin in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; **24**: 885–90.
 36. Benton MJ, Silva-Smith AL, Spicher JM. Muscle Loss is Associated with Risk of Orthostatic Hypotension in Older Men and Women. J Frailty Aging 2021; **10**: 219–225.
 37. Tan AH, Hew YC, Lim SY, et al. Altered body composition, sarcopenia, frailty, and their clinico-biological correlates, in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2018; **56**: 58–64.

図1 男性および女性のパーキンソン病患者における起立時収縮期血圧の変化と BMI との関連

起立時収縮期血圧の変化は、男性 (A) および女性 (B) の高齢パーキンソン病患者の BMI と有意に相関していた。65 歳未満の患者 (Middle-age group) は男女ともに血圧変化と BMI とに相関関係は認めなかった。SBP、収縮期血圧; BMI、ボディマス指数 (文献¹⁷より許可を得て引用)

図2 起立時収縮期血圧の変化とレプチン濃度との関係

起立時収縮期血圧の変化は、男性 (A) および女性 (B) パーキンソン病患者の安静時レプチン濃度と有意に相関していた。また男性 (C) および女性 (D) パーキンソン病患者のヘッドアップティルト試験時の 60 度でのレプチン濃度とも相関していた。どの分析においても、健常コントロールには相関関係は認めなかった。

実線はパーキンソン病患者のデータの線形回帰線を示し、破線は健常コントロールのデータを示す。(文献³³より許可を得て引用)



