

令和元年9月4日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09720

研究課題名(和文)パーキンソン病の睡眠障害が夜間高血圧に及ぼす影響

研究課題名(英文)The influence of sleep disorders of Parkinson's disease on nocturnal hypertension

研究代表者

出口 一志 (Deguchi, Kazushi)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：80263896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、心血管リスクを高める夜間高血圧が、パーキンソン病(PD)患者の69%と高頻度に認められた。過去の報告では、起立性低血圧が夜間高血圧の危険因子とされるが、本研究の結果からは活動期間中の最低血圧(起立性低血圧以外に食事性低血圧や運動時低血圧を含む)、夜間頻尿の方が夜間高血圧の予測因子として優れていた。夜間頻尿以外の睡眠関連要因は必ずしも夜間高血圧との関連を示さなかった。したがって睡眠障害が直接的にPDの夜間高血圧に関与する可能性は少ないかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去の海外の検討では、PDの夜間高血圧(non-dipper型、reverse-dipper型)の頻度は31.6～92.3%と報告されており非常に幅がある。日本人67例を対象とした本研究では、69%の患者に夜間高血圧を認め、PDでは一般的にみられる所見であることが明らかになった。また、夜間高血圧に影響する要因として、夜間頻尿の関与が示唆されたことから、排尿障害への対策が夜間血圧調節の是正に有用かもしれない。

研究成果の概要(英文)：This study showed that nocturnal hypertension, which increases cardiovascular risk, was frequently observed in 69% of patients with Parkinson's disease (PD). Although orthostatic hypotension (OH) has been reported as a risk factor for nocturnal hypertension, minimum systolic blood pressure during activity period and nocturia were better predictors of nocturnal hypertension than OH. Sleep-related factors other than nocturia did not necessarily show an association with nocturnal hypertension. Therefore, sleep disorders might be less likely to be directly involved in nocturnal hypertension of PD.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 自律神経障害 血圧調節障害 睡眠障害 夜間頻尿

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は日本国内に約 12 万人の患者がいると推定されており、人口の高齢化に伴って今後ますます増加することが予想される神経変性疾患である。PD の神経変性過程において、自律神経系は病初期から障害される。自律神経障害の中で、起立性低血圧などの血圧調節障害は、PD の日中の日常生活動作 (activity of daily living: ADL) および生活の質 (quality of life: QOL) に大きな影響を与える。一方、夜間睡眠中の高血圧は心血管リスクを高め、生命予後にも影響することが知られている。しかし、PD に見られる突然死への関与も含め、PD における夜間睡眠中の高血圧に関する検討は未だ不十分な状況である。さらに PD に認められる種々の要因 (起立中や食後などにおける血圧調節障害、日中の臥位高血圧、睡眠障害、むずむず脚、レム睡眠行動異常など) が夜間血圧に及ぼす影響も未解明のままである。

2. 研究の目的

PD において、自律神経障害は運動症状の出現前から存在する重要な症候である。それらのうち便秘や起立性低血圧 (orthostatic hypotension: OH) は詳細に検討されているが、心血管リスクを高める夜間高血圧に関する研究はほとんどない。PD 患者は自律神経障害に加え、夜間の血圧に影響しうる多くの因子 (睡眠障害や夜間の運動障害など) を有しており、潜在的な夜間高血圧の存在が予想される。したがって PD における夜間高血圧の頻度を検討し、夜間高血圧に何がもっとも影響しているかを明らかにすることは、PD の長期的な治療戦略を考えるうえで重要である。本研究では、携帯型自動血圧計 (ambulatory BP monitoring: ABPM) と種々の質問票を用いて、PD 多数例における夜間高血圧の頻度および夜間高血圧に影響を及ぼす要因について検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

2016 年 1 月から 2017 年 9 月の間に PD と診断された連続 67 人の患者を対象とした。全ての患者は英国パーキンソン病協会脳バンクの基準を満たしていた。年齢、罹病期間および抗パーキンソン病薬の使用状況は、カルテの記載から抽出された。病期の評価には Hoehn & Yahr 重症度分類を用いた。運動障害の評価には Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) の part を用い、抗パーキンソン病薬の効果が最善の状態 (best on) で評価した。運動合併症 (運動症状の変動、ジスキネジアの両方またはいずれか一方) の出現の有無に関しては、カルテ記載を基に評価した。抗パーキンソン病薬の用量は、以前に報告された換算式を用いて 1 日当たりのレボドパ等価投与量 (Levodopa Equivalent Daily Dose: LEDD) を算出した。少なくとも 24 時間血圧 (blood pressure: BP) / 心拍数 (heart rate: HR) 測定の 6 週間以内に薬や理学療法の変更を受けた患者はいなかった。試験計画は当施設の倫理委員会によって承認され、患者全員からインフォームドコンセントが得られた。

(2) ABPM による BP と HR の記録

ABPM は、自動化された 24 時間 BP 記録機器 (TM-2433, A & D Medical) を用いて測定された。血圧計のカフを非利き腕に巻き、BP および HR を日中は 30 分ごと (7:00~22:00)、夜間は 60 分ごと (22:00-7:00) の一定間隔で記録した。記録中、患者は通常の身体活動をするように指示された。患者が記入した睡眠日記に基づいて、睡眠期間は患者が就床から離床するまでの時間として定義され、活動期間は睡眠期間以外の時間として定義された。血圧変動の評価には平均血圧 (mean BP: MBP) を用いた。夜間血圧低下 (%) は、(活動中 MBP-睡眠中 MBP / 活動中

MBP) × 100 として算出した。BP 低下の程度に応じて、24 時間の BP 調節を dipper (睡眠中の MBP 低下が 10% 超)、non-dipper (睡眠中の MBP 低下 < 10%) および reverse-dipper (睡眠中の MBP 上昇) に分類した。

起立性血圧調節異常を検出するために Shellong 試験を行った。患者をチルト台に 10 分間安静臥床させ、続いて 3 分間起立させた。OH は、起立から 3 分以内に少なくとも 20 mmHg の収縮期血圧または 10 mmHg の拡張期血圧が持続的に低下したものと定義された。一方、少なくとも 20 mmHg の収縮期血圧の持続的な上昇は起立性高血圧症 (orthostatic hypertension: OHT) と定義された。

(3) アクチグラフ記録

ABPM と同時に、アクチグラフ (ActiSleep BT モニター、ActiGraph、ペンサコーラ、米国) を非利き手側の手首に装着した。Cole-Kripke アルゴリズムを用いて、総睡眠時間 (total sleep time: TST)、睡眠効率 (sleep efficiency: SE)、睡眠開始後の総覚醒期間 (total duration of wake time after sleep onset: WASO)、覚醒エピソード (awakening episodes: AE) の数および AE の平均持続期間を評価した。さらに、睡眠断片化に関して、運動指数 (movement index: MI)、断片化指数 (fragmentation index: FI) および総睡眠断片化指数 (total sleep fragmentation index: SFI) が評価された。就床時間、離床時間および就寝中の排尿頻度は、睡眠日記に記録された。

(4) 背景要因に関する自己記入式アンケート

すべての患者は、QOL を評価するための PD 質問票-39 (PD questionnaire: PDQ-39)、睡眠障害、夜間の運動症状および夜間の PD 症状を評価するための PD 睡眠尺度-2 (PD sleep scale-2: PDSS-2)、PD における非運動症状を評価するための運動症状尺度 (non-motor symptoms scale: NMSS) への記入を求められた。

(5) データ分析

データは、平均値 ± 標準偏差として示された。Kruskal-Wallis 検定を用いて dipper、non-dipper、reverse-dipper 群間の差を評価し、Dunn 検定による多重比較を行った。Mann-Whitney U 検定を用いて、性別 (男性か女性か)、OH、OHT、糖尿病、高血圧の有無による 24 時間 BP 調節の差を評価した。さらに多重線形回帰分析を用いて、夜間血圧低下 (%) を予測した。確率水準 ($p < 0.05$) を有意な差とした。

4. 研究成果

ABPM の結果から、dipper 型 21 例、non-dipper 型 25 例、reverse-dipper 型 21 例に分類され、69% の患者が夜間の血圧異常 (non-dipper 型と reverse-dipper 型) を有していた。

表 1 は、24 時間の BP 調節パターンによって分類された患者の臨床的特徴を示す。罹病期間 ($p < 0.05$) 以外の患者プロフィールには、3 群間で有意な差はなかった。dipper 群の罹病期間 (6 ± 6 年、範囲は 1-22 年) と比べ、reverse-dipper 群の罹病期間 (7 ± 5 年、1-15 年) は有意に長かった。一方、non-dipper 群はほぼ半数 (25 人中 12 人) が 1 年または 2 年の罹病期間であったため、有意に短い罹病期間を示した (4 ± 2 年、1-12 年)。QOL に関連する評価項目では、PDQ-39 スコアと夜間排尿頻度が 3 群間で有意差を示した (PDQ-39 $p < 0.02$; 夜間排尿 $p < 0.05$)。Reverse-dipper 群は、dipper 群と比べ、有意に高い PDQ-39 スコアと夜間排尿頻度を示した ($p < 0.05$)。併存疾患としての糖尿病 (diabetes mellitus: DM) /耐糖能異常 (impaired glucose tolerance: IGT) や高血圧の頻度は 3 群間で同等であった。

表 1 Clinical features according to nocturnal BP profile

	Dipper (n=21)	Non-dipper (n=25)	Reverse dipper (n=21)	p-value
Patient profile				
Age, years	70 (8)	72 (6)	71 (8)	NS
Sex (male), n (%)	10	10	12	NS
Disease duration, years	6 (6)	4 (2) *	7 (5)*	< 0.05
Hoehn & Yahr stage	2.1 (0.3)	2.2 (0.4)	2.3 (0.6)	NS
MDS-UPDRS Part III	21 (9)	25 (9)	22 (5)	NS
Motor complications, n (%)	7 (33)	5 (20)	10 (48)	NS
Levodopa equivalent dose, mg	559 (275)	522 (220)	645 (263)	NS
Clinical appraisal				
PDQ-39	18 (12)	16 (15)	30 (16)*	< 0.02
PDSS-2	46 (9)	46 (9)	42 (11)	NS
Non-motor symptoms	47 (8)	40 (40)	49 (34)	NS
OH, n (%)	10 (48)	8 (32)	9 (43)	NS
OHT, n (%)	2 (10)	0 (0)	4 (19%)	NS
Nocturnal urine frequency	1.4 (1.0)	1.7 (1.0)	2.4 (1.3)*	< 0.05
Comorbidity				
DM/IGT, n (%)	3 (14)	5 (20)	3 (14)	NS
Hypertension, n (%)	9 (43)	10 (40)	9 (43)	NS

Values are means (SD) or number of patients with symptom (%). The p-values were obtained by Kruskal-Wallis test. *Post hoc comparison using Dunn test ($p < 0.05$), significant difference from dipper group.

PDQ-39: Parkinson disease questionnaire-39

PDSS-2: Parkinson disease sleep scale-2

OH: orthostatic hypotension

OHT: orthostatic hypertension

DM: diabetes mellitus

IGT: impaired glucose tolerance

表 2 は、活動期間中および睡眠期間中の BP および HR の結果を示す。活動期では、収縮期 BP (systolic BP : SBP)、拡張期 BP (diastolic BP : DBP)、MBP は reverse-dipper、non-dipper、dipper 群の順で低かったが、3 群間の差は有意なレベルには達しなかった。活動期間中の最低 SBP は 3 群間で有意差を示し ($p < 0.02$)、中でも reverse-dipper 群は dipper 群よりも有意に低い SBP を示した ($p < 0.05$)。睡眠期間中、SBP、DBP、MBP および HR は 3 群間で有意な差を示した ($p < 0.01$)。これらのデータは、reverse-dipper 群や non-dipper 群が dipper 群よりも有意に高い値を示した ($p < 0.05$)。

表 2 24h BP profile according to nocturnal BP profile

	Dipper (n=21)	Non-dipper (n=25)	Reverse dipper (n=21)	p-value
Activity period				
SBP, mmHg	141 (14)	138 (17)	130 (14)	NS
DBP, mmHg	79 (6)	78 (6)	76 (10)	NS
MBP, mmHg	99 (8)	98 (9)	94 (11)	NS
HR, bpm	72 (7)	76 (8)	73 (10)	NS
CV of SBP	14 (3)	13 (4)	15 (3)	NS
CV of DBP	14 (4)	15 (5)	16 (5)	NS
CV of MBP	13 (3)	13 (4)	14 (3)	NS
CV of HR	11 (5)	12 (5)	11 (4)	NS
Minimum SBP, mmHg	105 (11)	103 (16)	94 (14)*	< 0.02
Sleep period				
SBP, mmHg	122 (14)	131 (14)*	141 (15)*	< 0.01
DBP, mmHg	67 (6)	74 (6)*	80 (11)*	< 0.01
MBP, mmHg	85 (8)	93 (8)*	100 (11)*	< 0.01
HR, bpm	59 (6)	65 (7)*	66 (8)*	< 0.01
CV of SBP	12 (4)	11 (5)	12 (5)	NS
CV of DBP	12 (3)	12 (8)	11 (5)	NS
CV of MBP	11 (3)	11 (6)	10 (4)	NS
CV of HR	9 (6)	9 (4)	7 (5)*	< 0.02
Nocturnal dip in MBP (%)	14 (3)	5 (3)*	-6 (4)*	< 0.01

The p-values were obtained by Kruskal-Wallis test with post hoc comparison using Steel test. *Post hoc comparison ($p < 0.05$), significant difference from dipper group.

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

MBP: mean blood pressure

HR: heart rate

CV: coefficient value

表 3 は、睡眠状態の客観的指標であるアクチグラフのデータを示す。TST、SE、WASO、AE 数および MI の結果は、reverse-dipper、non-dipper、dipper 群の順に睡眠状態の悪化を示したが、3 群間の差は有意なレベルに達しなかった。

表 3 Actigraphic data according to nocturnal BP profile

	Dipper (n=21)	Non-dipper (n=25)	Reverse dipper (n=21)	p-value
TST, min	431 (67)	399 (81)	363 (111)	NS
SE, %	90 (5)	87 (11)	82 (13)	NS
WASO, min	47 (28)	53 (42)	62 (53)	NS
No. of AE	9 (6)	10 (8)	11 (6)	NS
Mean duration of AE, min	6 (5)	6 (3)	6 (3)	NS
MI	15 (6)	19 (12)	23 (13)	NS
FI	11 (9)	15 (17)	10 (11)	NS
SFI	26 (12)	35 (25)	33 (19)	NS

The p-values were obtained by Kruskal-Wallis test.

TST: total sleep time

SE: sleep efficiency

WASO: wake after sleep onset

AE: awakening episodes

MI: movement index

FI: fragmentation index

SFI: sleep fragmentation index

3 群間に有意差を認めた睡眠期間中の MBP、HR、脈拍変動および夜間排尿頻度、活動期間中の最低 SBP、PDQ39 を説明変数とし、夜間の血圧低下度 (% decrease) を目的変数として多重線形回帰分析を行った。その結果、睡眠期間中の MBP ($p < 0.0001$)、活動期間中の最低 SBP ($p < 0.0001$) および睡眠期間中の排尿頻度 ($p < 0.05$) が睡眠期間中の血圧低下度を規定する有意な要因として抽出された。

以上をまとめると、本研究では、心血管リスクを高める夜間高血圧が PD 患者の 69% と高頻度に認められた。OH が夜間高血圧の危険因子とされているが、本研究の結果からは活動期間中の最低 SBP (OH 以外に食事性低血圧や運動時低血圧を含む)、夜間頻尿の方が睡眠期間中の高血圧の予測因子として優れていた。夜間頻尿以外の睡眠関連項目の結果は必ずしも睡眠期間中の高血圧との関連を示さなかった。したがって睡眠障害が直接的に PD の夜間高血圧に關与する可能性は少ないかもしれない。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 1 件)

出口一志、池田和代、高田忠幸、久米広大、峠哲男、正木勉．パーキンソン病における夜間血圧調節障害の検討-夜間高血圧をきたす要因は何か?-．第 59 回日本神経学会学術大会．2018 年 5 月 23 日～26 日 ロイトン札幌他

6. 研究組織

(1) 研究分担者

池田 和代 (IKEDA, Kazuyo)
香川大学・医学部附属病院・助教
研究者番号： 3 0 5 9 2 3 1 5

久米 広大 (KUME Kodai)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・研究員
研究者番号： 2 0 5 9 2 3 1 4

鎌田 正紀 (KAMADA Masaki)
香川大学・医学部・寄付講座教員
研究者番号： 70612349

峠 哲男 (TOUGE, Tetsuo)
香川大学・医学部・教授
研究者番号： 80197839

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。