

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16597

研究課題名（和文）副交感神経障害の検出によるパーキンソン病診断マーカーの確立

研究課題名（英文）Establishment of a diagnostic marker for Parkinson's disease by detecting parasympathetic dysfunction

研究代表者

鈴木 将史（Suzuki, Masashi）

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50815462

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病では早期より自律神経（交感神経と副交感神経）の障害が起こり、心拍変動（脈拍の変化）が低下することが知られている。本研究はパーキンソン病患者を対象とし、頸動脈エコー検査を利用した副交感神経障害の検出やウェアラブルデバイスを用いた心拍変動低下の検出方法について検討を行った。ウェアラブルデバイスを用いた検討では、取得した長時間の心拍変動データの解析により、従来の自律神経の検査よりも鋭敏に自律神経の障害を検出でき、早期診断に役立つ可能性を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病では動作緩慢や歩行障害などの運動症状が出現する時期には、既に神経の障害が進んでおり、より早期の診断方法の確立、治療介入が必要とされている。パーキンソン病において副交感神経障害は早期より起こる障害のひとつであり、頸動脈エコーを利用した非侵襲的な副交感神経障害の検出や、心拍変動低下の検出は、パーキンソン病の早期診断や治療介入につながる可能性がある。とくにウェアラブルデバイスは日常的に使用可能であることから、自覚症状のない段階での診断や、発症リスクの高い症例の抽出にも応用できる可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：It is known that sympathetic and parasympathetic dysfunction occur early stage in Parkinson's disease, resulting in decreased heart rate variability. In this study, we investigated the detection of parasympathetic dysfunction using carotid echocardiography, and the detection of decreased heart rate variability using a wearable sensor in patients with Parkinson's disease. We found that the method of analyzing long-term heart rate variability using a wearable sensor was superior to conventional autonomic function test, and useful for early diagnosis of Parkinson's disease.

研究分野：自律神経障害

キーワード：パーキンソン病 パーキンソン症候群 自律神経機能 副交感神経機能 ウェアラブルデバイス ウェアラブルセンサー 心拍変動

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、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は筋強剛、振戦、歩行障害などの運動障害に加え、自律神経障害、睡眠障害、嗅覚障害など様々な非運動症状を来す疾患である。PD において便秘や睡眠障害、嗅覚障害などの非運動症状は運動症状が出現する以前より起こることが報告されている。とくに便秘を含む消化器症状は早期から高頻度にみられる症状として知られている。病理学的にも迷走神経の末梢である消化管や中枢の迷走神経背側核には早期より異常が認められるため、副交感神経障害の検出は PD の早期診断マーカーとして期待される。しかしながら消化器症状は一般健常者においても頻度の多い症状であり、また定量的評価は難しい。そのため PD の副交感神経障害の診断マーカーとして確立されたものはなく、早期スクリーニング、鑑別に有用な副交感神経障害の指標の同定が必要であると考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究では既存の自律神経機能検査(心筋 MIBG シンチグラフィー、ヘッドアップチルト試験、バルサルバ負荷など)に加え、ウェアラブルデバイスを用いた長時間の心拍変動の解析、頸動脈エコーを用いた迷走神経断面積の測定を行った。既存の自律神経機能検査やウェアラブルデバイスより取得した副交感神経パラメーターと迷走神経断面積の関連について検討し、PD における副交感神経障害の病態解明を行うことを目的とした。また複数の副交感神経障害の検出方法を解析することにより、PD の早期スクリーニング、鑑別に有用な副交感神経障害の指標の同定を目指した。

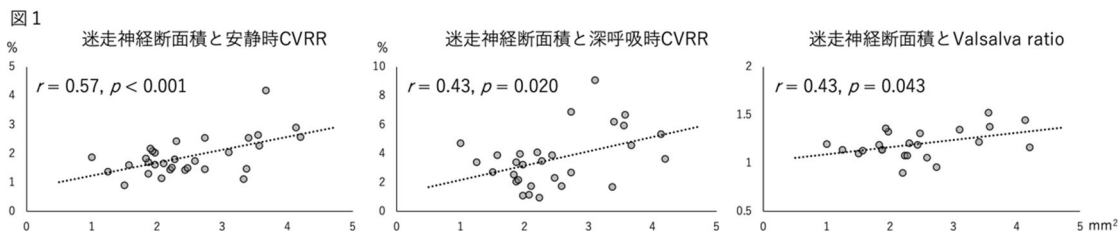
### 3. 研究の方法

パーキンソン病 (PD) 37 例、多系統萎縮症 (MSA) を含むパーキンソン症候群 27 例、コントロール 16 例において頸動脈エコーを用いて迷走神経断面積測定を行った。各群での断面積の比較、既存の自律神経機能検査との関連について解析を行った (1)。また PD27 例、コントロール 23 例においてウェアラブルデバイスを用いて取得した長時間心拍変動から副交感神経パラメーターを解析し、検討を行った。過去の解析から長時間記録のなかからパラメーターが低くなった部位を抜き出す手法により異常を検出できることが予測されていたが、解析区間等を変更し、より鋭敏に異常検出可能なパラメーターの同定を行った (2)。さらに (2) の解析方法が、既存の自律神経機能検査に応用可能か、PD49 例、MSA33 例、コントロール 28 例において解析を行った (3)。

### 4. 研究成果

#### (1) 迷走神経断面積の解析について

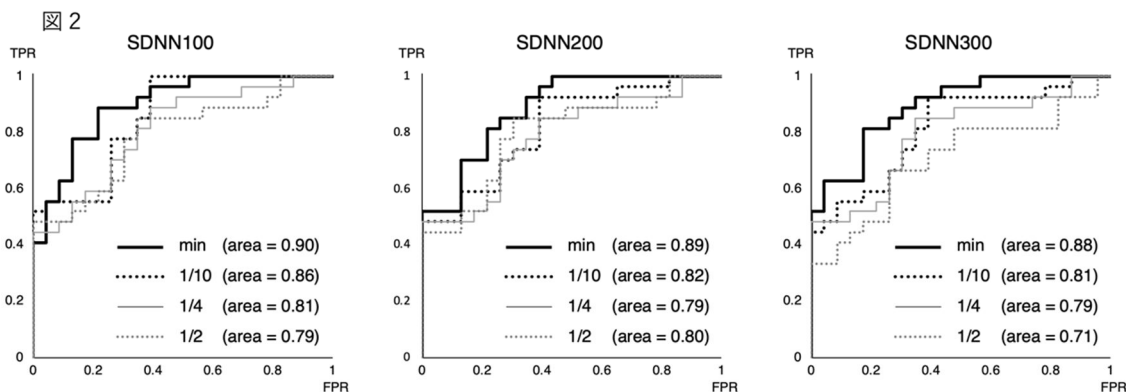
PD において、迷走神経断面積と既存の自律神経機能検査における複数の副交感神経パラメーター (CVRR (Coefficient of Variation of R-R Interval) や Valsalva ratio など) に有意な相関を認めた (図 1)。また MSA23 例においても迷走神経断面積と副交感神経パラメーターの一部に有意な相関を認めることを見出した (迷走神経断面積と深呼吸時 CVRR;  $r = 0.51, p = 0.036$ )。これらの結果から、迷走神経断面積の測定が非侵襲的な副交感神経機能の指標として有用であることが示された。一方で、迷走神経断面積は PD と MSA においてコントロールよりも低下傾向であったが、有意な低下は認めなかった。これは迷走神経断面積に影響すると予測される年齢、罹病期間、体格、疾患の重症度を考慮して解析しても同様の結果であった。今後、症例数を蓄積することにより有意差がでる可能性はあるが、副交感神経機能低下に伴う迷走神経断面積の縮小はわずかである可能性がある。迷走神経断面積の縮小は副交感神経機能の指標の一つとなりうるが、コントロールとの差はわずかであり、早期診断マーカーとしては不十分である可能性が考えられた。



#### (2) ウェアラブルデバイスを用いた長時間心拍変動の解析について

長時間の心拍変動データから CVRR や SDNN (standard deviation of normal R-R intervals) の解析区間等を変えて解析し (通常の 100 拍に加え、200 拍および 300 拍) CVRR や SDNN の最小値 (min)、10 分の 1 分位点 (1/10)、4 分の 1 分位点 (1/4)、中央値 (1/2) を比較することで、より鋭敏に副交感神経機能低下を検出できるパラメーターの同定を行った (図 2)。ROC 解析を行った

ところ、SDNN の最小値を比較した際の AUC 値 (Area Under the Curve) が最も高く、鑑別に適していることが示された。また 10 分の 1 分位点も比較的高い AUC 値を示していた。解析区間は 200 拍、300 拍と比較すると 100 拍の AUC 値がわずかに高い傾向であったが、200 拍と 300 拍の最小値でも比較的高い AUC 値を示していた。これらの結果は CVRR においても同様であった。短い解析区間 (今回の検討では 100 拍) の最小値を比較するのが異常検出に最も優れていることが示された。ただし記録時間が短い場合には CVRR や SDNN は外れ値として低い値をとる可能性があり、外れ値の影響を避けるために解析区間を長くすることや 10 分の 1 分位点を比較する方法も有用であると考えられた。

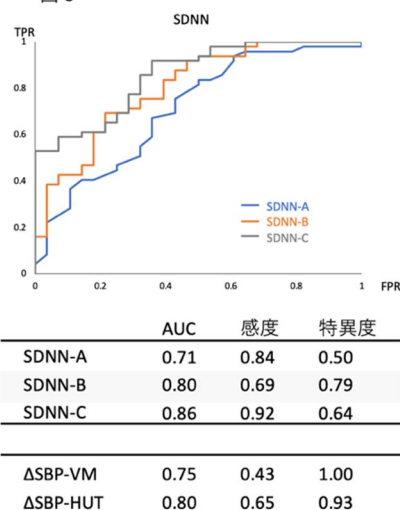


### (3) 既存の自律神経機能検査への応用について

解析 (2) で得られた最小値 (あるいは 10 分 1 分位点) を抜き出して比較する手法が、既存の自律神経機能検査でも応用可能か検討を行った。SDNN・CVRR に対し、心電計を用いた通常の 1 回記録のもの (SDNN-A, CVRR-A)、自律神経機能検査中の安静臥位の最小値 (SDNN-B, CVRR-B)、安静立位の最小値 (SDNN-C, CVRR-C) を測定し、既存の自律神経機能検査として Head-up Tilt 試験、Valsalva 負荷試験、心筋 MIBG シンチグラフィーを評価し比較や関連性について解析を行った。コントロールと PD における ROC 解析では、通常の測定方法である SDNN-A よりも、最小値を抜き出した SDNN-B や SDNN-C の AUC 値が優れていた。SDNN-B・-C の AUC 値は Head-up Tilt 試験の血圧変化 ( $\Delta$ SBP-HUT) や Valsalva 負荷試験の血圧変化 ( $\Delta$ SBP-VM) と同程度、もしくはより優れていた (図 3 左)。画像検査である心筋 MIBG シンチグラフィーの H/M 比を用いた場合の AUC 値とも同程度であった (H/M 比早期相; AUC = 0.77、H/M 比後期相; AUC = 0.86)。この結果は CVRR やコントロールと MSA での検討においても同様の結果が得られた。

また既存の交感・副交感神経機能パラメーターとの関連についても解析を行ったところ、最小値を抜き出した SDNN-B・-C や CVRR-B・-C は、既存の自律神経機能検査における副交感神経パラメーターと有意な相関を認めた (図 3 右)。これらの結果から、長時間記録の心拍変動パラメーターから最小値を抜き出す方法は、既存の自律神経機能検査よりも優れた、副交感神経障害のマーカーとなる可能性が示された。

図 3



	副交感神経機能		交感神経機能			
	Control, PD, MSA (n = 110)		PD (n = 49)			
	BRS	VR	$\Delta$ SBP-VM	$\Delta$ SBP-HUT	H/M(早期相)	H/M(後期相)
SDNN-A	0.52	0.39	0.28	0.12	-0.10	-0.10
SDNN-B	0.64	0.46	0.25	0.23	0.13	0.12
SDNN-C	0.58	0.38	0.32	0.26	0.26	0.18
CVRR-A	0.48	0.40	0.29	0.15	-0.04	-0.03
CVRR-B	0.65	0.47	0.26	0.26	0.27	0.28
CVRR-C	0.62	0.44	0.38	0.28	0.38 (p=0.007)	0.33 (p=0.02)

\* Pearson's correlation coefficient

BRS = Baroreflex sensitivity, VR = Valsalva ratio  
 SBP = Systolic blood pressure, VM = Valsalva maneuver,  
 HUT = Head-up tilt test

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木将史、中村友彦、原田祐三子、上田雅道、畑中麻衣、 勝野雅央
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いたパーキンソン病の心拍変動低下の検出
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木将史、中村友彦、原田祐三子、上田雅道、畑中麻衣、 勝野雅央
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いたパーキンソン病の心拍変動低下の検出
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木将史、中村友彦、原田祐三子、上田雅道、 勝野雅央
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いたパーキンソン病における睡眠障害の評価
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木将史、上田雅道、畑中麻衣、 勝野雅央
2. 発表標題 自律神経機能の変動を考慮した心拍変動解析方法についての検討
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田 祐三子、中村 友彦、上田 雅道、鈴木 将史、原 一洋、笹木 優賢、松下 正、勝野 雅央
2. 発表標題 多系統萎縮症における迷走神経断面積と自律神経障害の関連について
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関