



Pure autonomic failure で発症した約 4 年後に レビー小体型認知症と診断された 1 例： レビー病理の進展過程と前駆症状について

鵜飼 克行¹⁾²⁾

要 旨

失神で発症し、約 4 年間は純粋自律神経不全症の状態を経て、ついにはレビー小体型認知症と診断された症例を提示し、臨床上の問題点について文献的考察を加えて報告した。レビー小体病 (LBD) の進展過程には、鼻粘膜に始まり嗅球から扁桃核・辺縁系・大脳皮質、さらに脳幹へと下行する経路と、口腔・腸管粘膜の末梢神経に始まり迷走神経背側核・脳幹諸核から大脳へと上行する経路の二つの経路が想定されているが、さらに心臓交感神経節後線維から始まる経路が存在する可能性がある。不自然な転倒は失神の可能性を考慮し、自律神経障害による可能性も視野に入れて、早期での LBD 診断を心掛けるべきである。

キーワード：純粋自律神経不全症，レビー小体型認知症，レビー小体病，レビー病理，病理進展

1. はじめに

Pure Autonomic Failure (PAF: 純粋自律神経不全症) の定義はやや混乱しているようである (長谷川, 2002)。交感神経節および節後線維だけが障害されるものを PAF とし、中枢神経系も障害される多系統萎縮症 (MSA) やレビー小体病 (LBD) を除外して定義している場合がある。その一方で、PAF を LBD の一類型 (PAF with Lewy bodies) として定義している場合もある。このような状況であるため、本稿では PAF を「精神障害や運動・感覚神経系の障害を呈さず、起立性低血圧・失神を中心とした自律神経系障害のみを呈する臨床症候群」と定義して、以下に論じることとする。

PAF の病因は不詳だが、LBD の交感神経節後線維の障害との関連が大きいとされている (朝比奈, 2013)。また、主に中枢の交感神経系の障害を起こす MSA や末梢の交感神経障害である自己免疫性自律神経節障害 (AAG) との関連も示唆されている (Singer et al., 2017)。LBD の経過中に、起立性や食後性の低血圧による失神を生じるケースは稀ではない。むしろ救急医療の現場では、日常的に経験する

A case of dementia with Lewy bodies diagnosed about four years after the onset of pure autonomic failure: Pathological progression and prodromal symptoms

Katsuyuki Ukai¹⁾²⁾

¹⁾ 総合上飯田第一病院老年精神科 [〒 462-0802 名古屋市北区上飯田北町 2-70]

Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital (2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan)

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 [〒 466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地]

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine (65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-8560, Japan)

症状の一つである。失神は、2017年に発表されたレビー小体型認知症（DLB）の新しい診断基準でも支持的特徴として記載されている（McKeith et al., 2017）。

近年、DLBの前駆症状に着目した早期診断・治療の重要性が認識されている（Fujishiro et al., 2013）。レム睡眠行動障害（RBD）と嗅覚障害の前駆症状としての有効性は良く知られているが、その他の前駆症状の有効性の確立が望まれる。今回、失神で発症したDLB症例を提示し、失神の前駆症状としての頻度・有用性やレビー病理の進展過程について、文献的な考察を行ったので報告する。

患者と家族からは論文化の承諾を得た。また、匿名性確保に配慮し、要旨に影響がない範囲で細部を改変した。筆者は2017年に大塚製薬株式会社とエーザイ株式会社から講演料を受けている。

2. 症例提示

【症例】 60歳代後半の男性

【初診時主訴】 頻回の失神発作、「誰かがいる感じがする」

【家族歴】 特になし

【生活歴】 65歳で会社員を定年退職した。妻と二人暮らし。飲酒歴・喫煙歴なし。

【既往歴】 便秘症（無投薬）

【現病歴】

200X-4年、坂を登る途中、突然に意識を失って転倒した。約1分後には意識は回復した。その後も同じような状況で（階段を上るなど）失神するようになった。A総合病院を受診し、各種検査が実施された結果、起立性低血圧を疑われた。MIBG心筋シンチグラフィーにて取り込み低下が確認された。しかし、パーキンソニズム・認知機能低下・幻視は認められず、無投薬で経過観察となった。

200X年、失神発作が頻回となった。また、「誰かがいる感じがする」ようになり、妻とともに当科（老年精神科）を初診した。

【現症】

小刻みな歩行で入室。容姿や礼節は保たれていた。

血圧（座位）118/76、脈拍数67/分。神経学的には、右上肢の軽度の筋固縮とミオクローヌスを認めたが、振戦は認めなかった。動作はやや緩慢で、軽度の姿勢反射障害も認められた。問診により、約20年前から頻回に激しい寝言があったことが判明した。また、いつ頃からは不明だが、嗅覚検査では重度の嗅覚障害が認められた。

【検査所見】

血液学的検査では、特に異常を認めなかった。頭部MRI・頸部US・心臓US・ホルター心電図検査・脳波検査でも、特に異常は認められなかった。MMSEは26点（見当識-1・注意-1・再生-1・理解-1）、MOCAは19点（視空間機能-4・注意-3・言語-2・遅延再生-2・見当識-1、教育年数で+1）で、立方体模写や時計描画テストでは構成失行が認められた。

【診断】

自宅のトイレの場所やリモコンの使い方が分なくなる等の変動性が認められる認知機能障害があり、さらに軽度のパーキンソニズム、実体意識性、嗅覚障害、レム睡眠行動障害（RBD）と思われる症状、約4年前に前医で実施されたMIBG心筋シンチグラフィーで取り込み低下が認められたことなどから、当時の臨床診断基準に従い（McKeith et al., 2005）、probable DLBと診断した。なお、2017年に発表された新しい臨床診断基準でも（McKeith et al., 2017）、probable DLBと診断できる。

【経過】

当科通院を開始後、直ぐに「背広を着た紳士が、ソファに座っている」「女の子が、玄関に立っている」などの幻視が出現した。

失神と血圧の関係を診るため、毎日3回以上かつ失神時の血圧測定を家族に指示した。その結果、失神時には収縮期血圧が60程度になっており、逆に就眠時には160程度になることが判明した。日中の下肢弾性ストッキングの着用と足の運動の習慣化、さらに介護保険を利用して、通所および訪問リハビリテーションの実施を勧めた。

認知障害と幻視に対してドネペジル、パーキンソニズムに対してL-Dopa、失神に対してはドロキシ

ドパで治療を開始した。「夜寝る時に脚が痛痒い」とも訴えたため、むずむず脚症候群（RLS）の合併を疑い、プラミペキソール 0.125 mg を処方したところ著効し、睡眠状況は改善した。治療開始から約3か月後、ドネペジル 8 mg・L-Dopa 300 mg（+カルビドパ・エンタカポン）・ドロキシドパ 300 mg で、幻視・パーキンソニズム・失神も著明に改善した。さらに約3か月後、MMSEは28点（注意-2）、MOCAは25点（視空間機能-1・言語-2・遅延再生-3、教育年数で+1）と、認知機能も著明に改善した。

3. 考 察

この提示症例から浮かび上がってきたLBDの病態や診療上の疑問点・問題点について、文献的な考察を基に、いくつかの項目に分けて、以下に記述する。

1. レビー病理の進展過程について

現在（2018年11月）のところ、レビー病理の進展過程には、二つのパターンが考えられている。一つは、嗅球から、扁桃核、辺縁系、大脳皮質、さらに脳幹へと下行する「第1の経路（村山・小阪）」であり（Sengoku et al., 2008）、もう一つは、延髄被蓋の迷走神経背側核・縫線核、橋被蓋の青斑核、中脳黒質、視床下部・マイネルト基底核、大脳皮質へと上行する「第2の経路（Braak）」である（Braak et al., 2003）。

近年、無症状の人の剖検病理組織・生検組織の心臓交感神経節後線維や皮膚・腸管粘膜・鼻粘膜の末梢神経にレビー病理（ α シヌクレイン凝集）の存在が報告された。この事実に基づき、「レビー病理は、ウイルスや化学物質などの外因の影響によって、鼻粘膜で生じて嗅球へ、口腔・腸管粘膜の末梢神経から始まり延髄の迷走神経背側核へ、伝搬される」との仮説が提出された（Hawkes et al., 2007）。では、LBD患者の失神の主原因と思われる心臓交感神経節後線維のレビー病理は（朝比奈, 2013）、どのような機序で始まるのであろうか？ 初期に口腔・腸管粘膜の副交感神経末梢で生じたレビー病理が延髄

の迷走神経背側核に至り、さらに近傍の脳幹諸核や延髄・脊髄の中間質外側部に伝搬して、ついには心臓の交感神経系へと中枢側から伝搬するのであろうか？あるいは、副交感神経系とは別に、血液中のウイルスや化学物質などの影響で、直接に心臓交感神経節後線維にレビー病理が生じるのであろうか？近年、脳神経系内にもリンパ系が存在し、脳脊髄液（CSF）と脳の組織間液（ISF）が繋がっているというglymphatic systemなる概念が提唱され（Nedergaard, 2013）、脳神経系を循環する血液・ISF・CSF内の物質が、その間を移動できることを示唆した。Onoらは、DLB患者から得られたCSFでは、 α シヌクレインが凝集しやすいことを報告している（Ono et al., 2007）。この発見は、必ずしも外界に接していない脳神経組織においても、レビー病理が直接に形成され得ることを、意味してはいないだろうか？Orimoらは、心外膜の心臓交感神経節後線維のレビー病理は、心臓交感神経節（星状神経節）や迷走神経背側核よりも、早期に障害されることを指摘している（Orimo et al., 2008）。最初に心外膜内の心臓交感神経節後線維にレビー病理が生じ得るのであれば、この経路はレビー病理進展の「第3の経路」ということになろう。この経路が最初に侵されるLBDの亜型が、PAF with Lewy bodiesの臨床像を呈するのかもしれない。

提示した本症例は、失神で発症し、その後の約4年の間はPAFの状態経過し、ついにはDLBの診断基準を満たすに至ったLBD症例と考えられる。類似の症例は、これまでも数例が報告されている（朝比奈, 2013）。また、本症例の間診からは、PAF発症の約20年も前から、RBDが前駆していたと考えられる。この症例におけるレビー病理は、どのように進展したのであろうか？

2. 本症例におけるレビー病理の進展過程について

RBDの責任病巣は未だに不詳であるが、第一候補は「青斑核および周辺の橋被蓋網様体諸核」とされている（Boeve et al., 2007）。これらの神経核は、アセチルコリンで刺激されるらしいので、アセチルコリンの低下や青斑核（ノルアドレナリン作動性）

の変性がRBDの主な原因なのかもしれない。もし、そうであれば、この症例では20年前にはレビー病理が橋被蓋やマイネルト基底核などの大脳基底核周辺にまで至ったことを意味することになる。では、どういう進展パターンで、橋や大脳基底核に至った（伝搬？）のであろうか？

また、なぜ、それ以前に障害（伝搬）されていたと思われる他部位の障害による症状が出ないのであろうか？一つの可能性としては、障害部位の耐性（tolerance）に違いがあるのかもしれない。例えば、黒質の神経細胞は、5割以下に減らないとパーキンソニズムは発症しないと言われている（Fearnley & Lees, 1991）。一方、RBDが極めて早期から発症するLBD症例が多いのは、青斑核や周辺諸核の障害耐性が低いかもしれない。

本症例においては、心臓交感神経の障害が最初期に生じ、脊髄・延髄の中間質外側部に伝搬し、さらに青斑核や周辺諸核に至ったのが約20年前だったのかもしれない。その後、約15年の経過で心臓交感神経障害の症状が生じるに至ったが、黒質や大脳皮質の障害は臨床症状を呈するほどには至らなかったと考えることは可能であろう。あるいは、レビー病理は伝搬などせずに、同時性あるいは異時性に、多発的に、また個性的に、徐々に障害部位が拡大するのだろうか？前駆症状の出現時期などの臨床的所見と、臨床画像や病理学的な検索を統合した、今後のさらなる研究が期待される。

3. 失神の前駆症状としての頻度や有用性について

LBDと失神との関連は古くから認識されていた。1960年には、BethlemとJagerが「パーキンソン病で、自律神経系にも、レビー小体が出現する」と記載している（den Hartog Jager & Bethlem, 1960）。1980年には、小阪らが「LBDには自律神経障害が目立つ症例が存在する」と記載している（小阪ら, 1980）。葛原らは1988年の論文に、「びまん型LBDで初発症状が立ちくらみであった症例は8例中3例」と記載している（葛原ら, 1988）。Kosakaは1990年に「びまん型LBDの初発症状が起立性低血圧の症例は、common formで11%、pure formでは

0%」と記載している（Kosaka, 1990）。神らは2000年の論文に、「パーキンソン病114例中21例にdementiaを認め、ほぼ確診できるびまん型LBDは13例で、そのうち1例が失神で発症していた。日本でのびまん型LBD症例報告の検索の結果、めまい・立ちくらみで発症した報告が3例あった」と記載している（神ら, 2000）。Fukuiらは2011年の論文で、「41例のDLBのうち、失神で発症したのは2例」と記載している。最近の論文では、2017年に内海らが、「DLB群214症例中、失神で発症したのは1.4%」と報告した（内海ら, 2017）。

小阪ら、葛原ら、神らが指摘しているように、立ちくらみで発症するDLBは、かなり多いと思われる。さらに、神ら、Fukuiら、内海らの報告から、また大雑把ではあるが筆者の臨床経験も併せて類推してみると、失神で発症するDLB症例は、数%ぐらいあると思われる。高齢者の転倒はよく見られることではあるが、不自然な転倒は失神の可能性を考慮して、LBDの自律神経障害による可能性も視野に入れて、早期でのLBD診断に繋げることを心掛けるべきである。

文 献

- 朝比奈正人（2013）パーキンソン病/レビー小体型認知症の血圧と認知障害. 臨床神経 53 : 1386-1388
- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H (2007) Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130 : 2770-2788
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 : 197-211
- den Hartog Jager WA, Bethlem J (1960) The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans (Parkinson's disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 : 283-290
- Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease : substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 :

- 2283-2301
- Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K (2013) Dementia with Lewy bodies : early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics* 13 : 128-138
- Fukui T, Hori K, Yoshimasu H (2011) Onset pattern and initial symptoms of dementia with Lewy bodies : possible pathophysiological diversities deduced from a SPECT study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 1 : 237-248
- 長谷川康博 (2002) Pure autonomic failure (PAF) の疾患概念と臨床診断基準. *神経内科* 57 : 1-6
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2007) Parkinson's disease : a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33 : 599-614
- 神 一敬, 佐藤信行, 久永欣哉, 鈴木博義, 望月 廣 (2000) パーキンソン病 114 例から検討した diffuse Lewy body disease. *臨床神経学* 40 : 329-333
- Kosaka K (1990) Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237 : 197-204
- 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, Mehraein P (1980) レビー小体病の臨床病理学的研究. *精神神経誌* 82 : 292-311
- 葛原茂樹, 吉村正博, 名倉廣史 (1988) 汎発性 Lewy 小体病の臨床症状に関する研究 8 症例の報告と文献例の検討. *臨床神経* 28 : 1274-1281
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Maselli M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 89 : 88-100
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM-Y, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Morina JA, Mukaetova-Landinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872
- Nedergaard M (2013) Garbage truck of the brain. *Science* 340 : 1529-1530
- Ono K, Noguchi-Shinohara M, Yoshita M, Naiki H, Yamada M (2007) Cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies patients enhances alpha-synuclein fibril formation in vitro. *Exp Neurol* 203 : 579-583
- Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H (2008) Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 131 : 642-650
- Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Kanemura K, Arai T, Sawabe M, Tanaka N, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S (2008) Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 : 1072-1083
- Singer W, Berini SE, Sandroni P, Fealey RD, Coon EA, Suarez MD, Benarroch EE, Low PA (2017) Pure autonomic failure : predictor of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology* 88 : 1129-1136
- 内海久美子, 畠山茂樹, 洞野綾子, 岩本 倫, 竹浪美紗子, 姫野大作, 安村修一 (2017) DLB の初発症状と関連症状の発現率・性差, および前駆段階との関連: 脳血流 SPECT・MIBG 心筋シンチ・DaT スキャンシンチ検査と症状の関連性を通して. *老年精神医学雑誌* 28 : 173-186

**A case of dementia with Lewy bodies diagnosed about four years after the onset of
pure autonomic failure : Pathological progression and prodromal symptoms**

Katsuyuki Ukai¹⁾²⁾

¹⁾Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital

²⁾Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

I discuss a case of dementia with Lewy bodies that developed with syncope and had been followed up with pure autonomic failure for about four years regarding the clinical issues with reference to the literature. Two courses have been postulated for the pathological progression of Lewy body disease. One is the course whose pathology starts from the olfactory nucleus and extends to neocortex, and the other is that starts from medulla oblongata and extends to neocortex. In addition, there may be another course originating from the distal axons of the postganglionic cardiac sympathetic nerve. For early diagnosis of Lewy body disease, syncope and autonomic nervous disorders should be considered if an unexplainable fall occurs in the elderly.

Key words : Pure Autonomic Failure, Dementia with Lewy bodies, Lewy body disease, Lewy pathology, Pathological progression

Address correspondence to Dr. Katsuyuki Ukai, Department of Psychogeriatrics, Kamiida Daiichi General Hospital (2-70 Kamiida-kitamachi, Kita-ku, Nagoya 462-0802, Japan)