

【臨床・研究】

レビー小体型認知症の自律神経症状
および睡眠に関する検討おか だ かず のり
岡 田 和 悟

キーワード：レビー小体型認知症，睡眠障害，自律神経症状，起立性低血圧

要 旨

認知症の第2位を占めるレビー小体型認知症（DLB）自験25症例について，睡眠，自律神経症状に関するアンケート調査を実施し，アルツハイマー型認知症（DAT）18例およびパーキンソン病（PD）17例と比較検討した。DLBでは，自律神経・睡眠異常を呈する率が32~68%とDATと比較して有意に多く認められ，PDと同様のパターンを示し，特に睡眠関連の症状が目立った。ヘッドアップティルト試験では，起立性低血圧を示す例が，DLB 68.8%・PD 72.2%と同程度で，両者はDAT群の23.8%に対して有意に高率であった。DLBは全身疾患として自律神経症状や睡眠障害なども含めた多彩な臨床症状を示すため，各項目に関する問診が診断への手がかりとなる可能性がある。

は じ め に

2013年の厚生労働省研究班による報告¹⁾によれば，現在の本邦の認知症患者は460万人に及び，予備軍である軽症認知障害（MCI）400万人を加えると，65歳以上の4人に1人が認知症とその予備軍と考えられ，今後の高齢者の増加を踏まえて，国としてその対策が急務とされている。レビー小体型認知症（以下DLB）は，本邦のKosakaら²⁾が1976年に発表し，その後世界的にも注目され，臨床・病理診断基準ガイドライン³⁾も作成さ

れた疾患で，現在では変性疾患による認知症ではアルツハイマー型認知症（以下DAT）について第2位を占めるとされている。しかし，DLBに関する臨床像は，幻視とパーキンソン徴候以外あまり知られていないのが現状であり，その診断や治療に関する知見も十分とは言えない。今回，DLB自験例25例について，その臨床像をまとめる機会があったのでここに報告する。

対 象

当院通院中のレビー小体型認知症（DLB群）25例（男性12名，女性13名，平均年齢80.0±6.7歳）を対象として，睡眠および自律神経症状に関するアンケート調査を実施し，アルツハイマー型

認知症 (DAT 群) 15例 (男性3名, 女性12名, 平均年齢83.2±5.1歳) およびパーキンソン病 (PD 群) 15例 (男性6例, 女性9例, 平均年齢73.7±10.1歳) と比較検討した。さらに DLB 16例について血圧の起立性調節障害に関する検査結果を DAT 群21例および PD 群18例と比較検討した。

方 法

各病型の診断は, それぞれレビー小体型認知症臨床診断基準2005, 米国精神医学会による Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), 厚生省特定疾患・神経変性疾患研究班パーキンソン病診断基準 (1995) に基づいて行った。全例で頭部 MRI を実施し, 粗大な血管病変や多発性病変例を除外した。認知症症例においては, 臨床症状・神経心理検査 (改訂長谷川式簡易知能スケール, Mini-Mental State Examination: MMSE, Alzheimer's Disease Assessment Scale Scale-cognitive component-Japanese version: ADAS-Jcog, 神経心理症状の評価として Neuropsychiatric Inventory Questionnaire: NPI-Q) および脳血流 SPECT 検査を実施して病型診断の参考とした。

自律神経症状および睡眠に関するアンケート調査は, DLB 診断基準および Chiba らの報告⁴⁾ を元に作成し (表1・2), 外来受診時に患者本人および家族より聞き取り調査を行った。

起立性調節障害は, 外来受診時にティルトテーブルを使用して安静臥位で右上腕に自動血圧計のマンシェットを装着し, 血圧安定後より90度起立時までの血圧を連続的に測定した。開始時の血圧と比較して収縮期血圧20 mmHg 以上または拡張期血圧10 mmHg 以上の低下を示した場合を起立

表1 DLB の診断基準

<p>1. 必須症状: 進行性の認知機能障害</p> <p>2. 中核症状 (probable DLBには2つ、possible DLBには1つが必要)</p> <p>a) 注意や覚醒レベルの変動を伴う認知機能の動揺</p> <p>b) 現実的で詳細な内容で、繰り返し現れる幻視</p> <p>c) パーキンソニズムの出現</p> <p>3. 示唆症状 (possible DLBに1つ以上あればprobable DLB)</p> <p>a) REM睡眠行動障害</p> <p>b) 抗精神病薬に対する感受性の亢進</p> <p>c) 機能画像で基底核のドーパミン取り込みの低下</p> <p>4. 支持症状</p> <p>a) 繰り返す転倒 b) 失神 c) 自律神経機能異常 d) 幻視以外の幻覚 e) 系統的な妄想 f) 抑うつ状態 g) 形態画像で内側側頭葉が比較的保たれている h) 機能画像で後頭葉のびまん性取り込み低下 i) MIBG心筋シンチの取り込み低下 j) 脳波で初期からの徐波活動</p>
--

表2 自律神経症状・睡眠アンケート項目

<p>1) ひどい便秘 (3日以上) や常に下剤を使用</p> <p>2) 繰り返す立ちくらみ</p> <p>3) 失禁あり</p> <p>4) 発汗多過</p> <p>5) 唾液多過</p> <p>6) 睡眠のリズムの変化</p> <p>7) 睡眠中に夢と現実がわからなくなること (例: 睡眠中泣き叫ぶ)</p> <p>8) 睡眠中に手足が動き、ベッドから落ちたり、隣で寝ている人がけがをしそうになる</p> <p>9) 悪夢を繰り返してみる</p>

性低血圧ありと判定した。

統計学的検討は, 2群間の比較には Student's t-test を用い, 出現頻度の比較は χ^2 検定を使用した。

結 果

DLB 群における臨床症状は, 進行性の認知機能障害は必須症状であり100%に認められ, 中核症状の頻度は認知機能の動揺88%, 幻覚症状60%, パーキンソン徴候は48%の頻度であった。中核症状と示唆症状から判断した病型は probable DLB

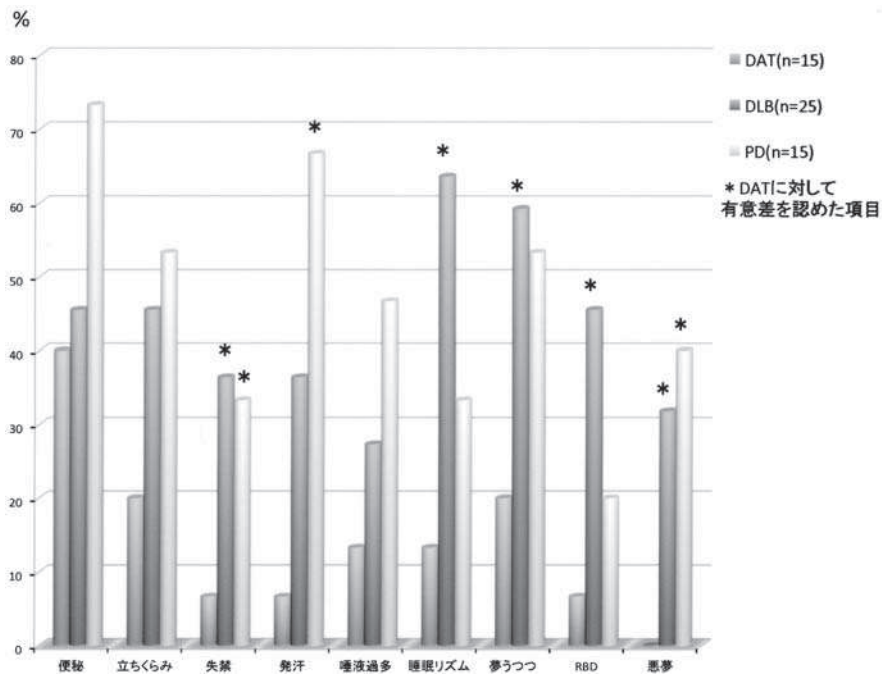


図1 睡眠・自律神経アンケート結果

19例, possible DLB 6例であった。認知機能に関してはDLBおよびDATとも軽度から中等度の段階であり,一部に日常生活に介助を要する症例がみられた。MMSEによる評価では,DLB群 18.0 ± 4.5 点, DAT群 18.7 ± 3.8 点で両者の間に差はみられなかった。PD群のMMSEは, 23.2 ± 8.6 点であった。PD群はDLB群およびDAT群に対して平均年齢は約10歳若年であり, Yahr分類では, DLB群は0度13例, II度4例, III度4例, IV度4例の分布であり, PD群はII度2例, III度6例, IV度6例, V度1例の分布であった。

アンケート調査の結果では, DLBはDATに対して, 失禁, 睡眠リズム, 夢うつ, RBD, 悪夢の各項目で有意に高率であり, PDの失禁, 発汗, 悪夢で有意に高率であったのと同様のパターンであった(図1)。

起立性低血圧の有無に関しては, 図2に示すように, DLB群68.2%, PD群72.2%であったのに対してDAT群では23.8%と有意に低率であり,

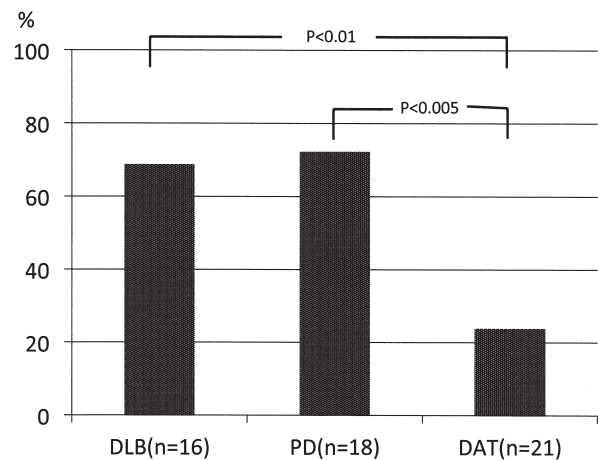


図2 各疾患における起立試験陽性率

DLBとPDの共通性が窺われた。

考 察

認知症疾患の中で, 脳血管障害の関与する場合を除くと, DLBはDATに次いで約2割前後を占める重要な疾患とされる。2005年の第3回国際ワークショップでの会議を経て臨床診断基準改訂

版³⁾が発表され、臨床的診断も可能となっているが、いまだその実態は未解明の部分も多い疾患である。最近の知見では、本症の病理学的マーカーであるレビー小体およびレビー神経突起は、パーキンソン病と共通の病因を有し、膜タンパク質である α -シヌクレインの凝集体であることが知られており、またその形成過程より消化管からの変性過程が明らかにされ、本症は自律神経症状や睡眠障害を含む全身性疾患としてのアプローチが必要とされている^{5,6)}。今回、日常診療に於いて頻繁にみられる自律神経症状と睡眠障害に注目して、アンケート調査を行い16例の症例については、検査所見としての起立試験の結果を検討した。

DLBの自律神経症状は、診断基準の支持症状にもあげられており、具体的には起立性低血圧や食事性低血圧等の循環器系機能異常、尿失禁や過活動性膀胱などの排尿障害、便秘などの消化器症状、勃起不全等の性機能障害や発汗異常等があげられる。これらは、病理学的な交感神経脱神経に対応しており、画像診断ではDLBにおけるMIBG心筋シンチの取り込み低下に一致している⁷⁾。また臨床症状として記憶障害に先行して生じることも多く、前駆症状としても注目されている^{4,8)}。

Chibaら⁴⁾はDLB 34例(平均MMSE得点23点)を対象として、前駆症状としての自律神経症状、レム睡眠行動異常を含む項目について、アンケート調査を行いDATおよび正常高齢者と比較検討している。彼らの報告では自律神経症状が14.7~47.1%、睡眠障害が26.5~61.8%の頻度で認められ、DLBとDATで有意差を認めたのは、自律神経症状のうち便秘、立ちくらみおよび唾液過多であり、睡眠障害では睡眠リズム、睡眠中泣き叫ぶ、睡眠中腕が動く、悪夢をみるのすべての項目

でDATおよび健常者に対して有意に高率であったと報告している。また嗅覚低下、3日以上便秘、夜間睡眠中の大声の3症状のいずれか1つ以上を示す例ではDLBの臨床診断の感度0.71、特異度0.81と診断に寄与すると報告している。今回の我々の検討では、認知症の中等度進行例も含むため彼らの報告よりも有症状率がやや高い値を示したが、特に失禁と睡眠障害に関する各項目でDATとの間に有意差を認めた。DLBの診断に当たっては、これらの項目を加味したスクリーニング⁹⁾も有用であると考えられる。

自律神経機能検査のうち、起立試験は比較的容易でベッドサイドでの臥位・立位の血圧変化をチェックするだけでもその可能性を指摘できるが、ティルトテーブルを用いた血圧変動により、より客観的な評価が可能である。今回の対象例では、DATと比較して有意差を持って起立性低血圧を示す例が多数みられ、その頻度はほぼPDと同様であった。この点については、Allanら¹⁰⁾やOkaら¹¹⁾も同様の報告をしており、自律神経機能異常のスクリーニング法として重要と考えられる。また起立性低血圧の高度な例では、失神や転倒などの原因として関与している可能性があり、DLBやPD症例では一度はスクリーニングしておく必要があると考えられる。

謝辞：ご校閲頂いた島根大学医学部神経内科山口修平教授に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成23~24年度総合研究報告書. 研究代表者 朝田 隆. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業, 2013.
- 2) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, et al, Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol* 36: 221-233, 1976.
- 3) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al, Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies - Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65: 1863-1872, 2005.
- 4) Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E et al, Retrospective survey of prodromal symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatric Cogn Disord*. 33:273-281, 2012.
- 5) Goedert M, Spillantini MG, Braak T&H, 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology* 9: 13-24, 2013.
- 6) 岡田和悟, 高吉宏幸, 河野直人 ほか, パーキンソン病で発症し, 幻覚・不眠を呈したレビー小体型認知症の1剖検例. *島根医学* 32: 121-125, 2012.
- 7) Orimo S, Amano T, Ito Y, et al, Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 109; 583-588, 2005.
- 8) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al, Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*. 13: 128-138, 2013.
- 9) 千葉悠平, 井関栄三, 前駆症状・早期診断. 井関栄三編著, レビー小体型認知症—臨床と病態, 中外医学社, 2014, pp 57-74.
- 10) Allan LM, Ballard CG, Allen J, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78; 671-677, 2007.
- 11) Oka H, Morita M, Onouchi K, et al, Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 15; 72-77, 2007.