

## ＜シンポジウム (4)-16-4＞パーキンソン病(PD)の自律神経障害～全身とのクロストーク

### パーキンソン病 / レビー小体型認知症の血圧と認知機能

朝比奈正人<sup>1)</sup>

要旨：パーキンソン病（PD）とくらべてレビー小体型認知症（DLB）では自律神経障害が重度である。Braak 仮説では PD のレビー小体病理は嗅神経または末梢自律神経から始まる（dual hit theory）。そして、LB 病理は嗅神経からは辺縁系に、末梢自律神経からは迷走神経背側運動核に進展し、その後に黒質にいたる。この進展過程から PD と DLB の自律神経不全の重症度の違いを説明するのは難しい。しかし、自律神経症状の顕著な DLB では、長期にわたり病変が末梢自律神経に偏在していて、何らかの促進因子が加わった時に急激に病変が脳内に広がっていくと考えると説明可能かもしれない。本稿ではレビー小体病の進展過程を自律神経病変の観点から論じる。

（臨床神経 2013;53:1386-1388）

Key words：レビー小体病，パーキンソン病，認知機能，血圧，自律神経

#### はじめに

レビー小体病（LBD）は、病理学的にレビー小体（LB）を特徴とする  $\alpha$ -synucleinopathy で、臨床的にはパーキンソニズム、認知機能障害・精神症状、自律神経障害などを呈し、パーキンソン病（PD）、認知症をとまなうパーキンソン病（PDD）、レビー小体型認知症（DLB）、純粋自律神経不全症（PAF）の臨床型がある。Braak 仮説<sup>1)</sup>では PD の  $\alpha$ -synuclein 病理は、①末梢自律神経から始まり延髄そして中脳黒質へ伸展する経路と、②嗅神経から始まり辺縁系へ伸展する2つの経路があるとされる（dual hit theory）。しかし、この過程が DLB と PD で同じかどうかは議論がある。本稿では、自律神経病変の観点から LBD の進展過程を考察する。

#### LB 病における Braak 仮説と自律神経障害

DLB あるいは PDD においては、心循環系交感神経機能、心副交感神経機能、手掌部（精神性）発汗のいずれも PD にくらべて重度に障害される<sup>2)</sup>。また、MIBG の心集積低下も PD にくらべて DLB で顕著である。PD では経過とともに起立性低血圧（OH）および認知障害の頻度が高くなり、その程度も悪化することが知られ、PD の経過とともに認知症が出現する PDD で自律神経不全が顕著なのは当然である。一方、DLB は病初期から認知症を主症状とし、PD と比較して全経過は短く、運動症状も軽度である。Braak 仮説<sup>1)</sup>では、PD の LB 病理は胃壁に神経叢または交感神経節から始まり、迷走神経背側運動核に上行する。この時点では運動症状や認知症を呈する病変はふくまれず、PAF の臨床型を示すはずである。一方、嗅神経から始まる経路では、LB 病理は辺縁

系に進展し、中脳黒質にいたる。辺縁系は認知機能と密接な関連があり、この経路では早期から認知機能が障害される可能性がある。しかし、辺縁系に病理が進展した時点で末梢自律神経や脳幹網様体に病変はないことになる。嗅神経からの経路は DLB の認知症を説明しやすいが、自律神経不全が重度であることを説明できない。

#### DLB における OH の責任病巣

辺縁系は認知機能に重要なだけでなく、自律神経の調節にも関与する。DLB では辺縁系に病変がみられるので、自律神経障害がこの病変による可能性がある。しかし、側頭葉内側に病変をもつ辺縁系脳炎では、精神性発汗は障害されるが、OH はみとめられない<sup>3)</sup>。起立負荷に対する血圧調節は基本的に延髄脳幹網様体で完結しているので、DLB において辺縁系病変が OH の責任病巣とは考えにくい。一方、延髄脳幹網様体は自律神経不全の責任病巣の候補となる。しかし、Braak 仮説<sup>1)</sup>では、嗅神経から始まった病理は辺縁系に進展した後に脳幹網様体に達するので、認知症出現の時点で脳幹網様体病変は軽度のはずである。実際、DLB では、延髄昇圧中枢に  $\alpha$ -シヌクレイン病理をみとめるが、TH 陽性細胞の脱落はなく<sup>4)</sup>、脳幹網様体病変が OH の主要な責任病変とはいえない。DLB での OH の責任病巣としては節後交感神経が重要と思われる。

#### DLB における交感神経節後神経病変の進展過程

DLB における自律神経不全の責任病巣として末梢自律神経の重要性を述べた。しかし、Braak 仮説<sup>1)</sup>では、OH の程度が DLB で PD よりも重度であることを説明できない。この

<sup>1)</sup> 千葉大学医学研究院神経内科学〔〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8-1〕

（受付日：2013年6月1日）

Table 1 Isolated autonomic failure preceding DLB/PDD

		Sex	AF onset	Parkinsonism onset	Parkinsonism	Dementia onset	Autopsy
Our cases <sup>4)</sup>	Case 1	M	51 yo	63 yo	Bradykinesia (R = L)	65 yo	ND
	Case 2	M	60 yo	71 yo	Tremor and Bradykinesia (R = L)	74 yo	ND
Our case (unpublished)	Case 3	M	58 yo	68 yo	Breadykinesia (R = L)	68 yo	ND
Larner et al. <sup>i)</sup>	Case 1	M	59 yo	73 yo	Breadykinesia (R = L)	71 yo	ND
Kaufmann et al. <sup>ii)</sup>	Case 1	M	41 yo	67 yo	Right hand tremor and both breadykinesia (R = L)	70 yo	DLB
Average			53.8 yo	68.4 yo		69.6 yo	

AF, autonomic failure; ND, not done; DLB, dementia with Lewy bodies

i) J Neurol 2000;247:229-231, ii) Neurology 2004;63:1093-1095.

問題を考える上で興味深い症例をわれわれは経験した。症例は、PAFと診断されて10年以上経過してから認知症とパーキンソニズムを呈し、DLBと診断された3例である(2例は報告済<sup>5)</sup>)。同様の症例は他の研究者からも報告されている(Table 1)。これらの症例では、交感神経節後神経に長期間LB病理が偏在していたが、ある時期に急速に黒質および大脳皮質に広がったと推測され、OHがDLBの発症に先行する可能性を示唆する。慢性進行性の経過をとるOHでは、代償機能が働くため基礎血圧が上昇し(臥位高血圧)、軽～中等度の血圧低下では症状を自覚しないことが多い。健常老人の5%～10%にOHをみとめるとの指摘もあり<sup>6)</sup>、潜在的にOHをもつ症例は以外と多いと思われる。これらの症例はDLBに進展するリスクが高いかもしれない。

PAFのようにLB病理が長期に神経系の一部に偏在するのは珍しいことではない。そもそも、古典的PDは病変が黒質に偏在する疾患である。また、レム睡眠行動障害や便秘の発現からPDの運動症状の発現には長期を要することが多く、そのような例ではLB病理が脳幹網様体や消化管壁に神経叢に長期間偏在していたと考えられる。

#### 末梢自律神経のLB病理を中枢神経に進展させる因子

長期にわたりPAFの臨床像を呈したDLB例(Table 1)の共通点は、パーキンソニズムと認知症がほぼ同時期に出現していることと、左右差のない動作緩慢を主徴とするパーキンソニズムである。このことも、交感神経節に偏在していたLB病理が中枢神経に比較的急速に進展したことを示唆し、ある時期に中枢神経へのLB病理のpropagationを促進する因子が加わったと仮定すると説明しやすい。自験症例3では、髄液のβアミロイド42の低下とタウの上昇がみられ、アミロイド病理の合併が示唆された(未報告)。βアミロイド、タウ、α-シヌクレインは互いに促進しあうとされる<sup>7)</sup>。症例3では、加齢にともない出現したβアミロイドが交感神経節のLB病理の中枢神経への進展をうながした可能性がある。

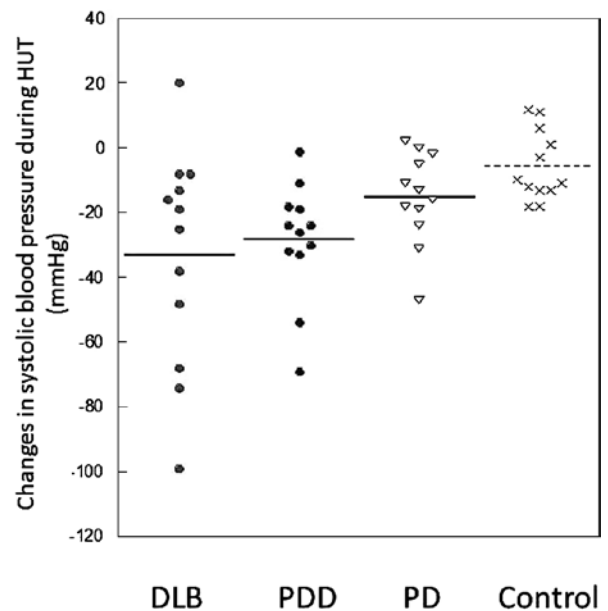


Fig. 1 Changes in systolic blood pressure during the head-up tilt test.

#### OHをともしないDLB

われわれは過去にPDとくらべてDLBでOHがより重症であることを示した<sup>2)</sup>。この時の起立時の血圧低下を散布図にしたものをFig. 1に示す。これをみると、DLBではOHともなう例が多いが、OHのない例も存在する。病初期にOHをともしないDLBは、嗅神経から病理が進展した症例であるかもしれない。

#### OHが認知機能に与える影響

LB病理の進展過程と認知機能障害の関連について論じたが、逆にOHが認知症の危険因子である可能性もある。実際、OHと認知機能障害が関連することが高齢者および種々の疾患で指摘されている。PAFでは末梢交感神経病変が主病変であり、大脳に器質的異常がないのにもかかわらず認知機能

障害が存在することが指摘されている<sup>8)</sup>。さらに、PAFでは前部帯状回に血流低下がみられる<sup>9)</sup>。PDにおける脳血流画像では、OHをともなうPDで前部帯状回の血流が低下すると報告されている<sup>10)</sup>。くりかえす脳血流低下が、神経細胞の機能異常や器質的变化をひきおこす可能性がある。また、自律神経系と辺縁系には密接な関係があり、OHが二次的に辺縁系の活動に影響を与える可能性もある。

謝辞：髄液のβアミロイドおよびタウを測定していただいた国立病院機構千葉東病院神経内科 吉山容正先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:79-84.
- Akaogi Y, Asahina M, Yamanaka Y, et al. Sudomotor, skin vasomotor, and cardiovascular reflexes in 3 clinical forms of Lewy body disease. *Neurology* 2009;73:59-65.
- Asahina M, Fujinuma Y, Yamanaka Y, et al. Diminished emotional sweating in patients with limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 2011;306:16-19.
- Thaisethhawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 62:1804-1809.
- Yamanaka Y, Asahina M, Hiraga A, et al. Over 10 years of isolated autonomic failure preceding dementia and Parkinsonism in 2 patients with Lewy body disease. *Mov Disord* 2007;22:595-597.
- Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998;98:2290-2295.
- Jellinger KA. Interaction between alpha-synuclein and other proteins in neurodegenerative disorders. *ScientificWorldJournal* 2011;11:1893-1907.
- Heims HC, Critchley HD, Martin NH, et al. Cognitive functioning in orthostatic hypotension due to pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 2006;16:113-120.
- Hirano S, Asahina M, Uchida Y, et al. Reduced perfusion in the anterior cingulate cortex of patients with pure autonomic failure: an <sup>123</sup>I-IMP SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1053-1055.
- Matsui H, Uda F, Miyoshi T, et al. Brain perfusion differences between Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:227-232.

## Abstract

### Cognitive function and blood pressure regulation in Lewy body diseases

Masato Asahina, M.D, Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Chiba University School of Medicine

It is well known that autonomic failure is severer in patients with dementia with Lewy bodies (DLB) compared with patients with Parkinson's disease (PD). According to the Braak's hypothesis, Lewy bodies first appear in the olfactory bulb or peripheral autonomic nervous system. Lewy bodies in the peripheral autonomic nervous system ascend to dorsal motor nuclei of vagus nerve, while those in the olfactory bulb expand to the limbic system. Lewy bodies later attain the substantia nigra. However, it seems that Braak staging can not explain difference in severity of autonomic failure between DLB and PD. As a possibility, in DLB patients with significant autonomic failure, Lewy bodies may have been localized to the peripheral autonomic nervous system in a long time before onset of dementia or parkinsonism, and propagation of Lewy bodies into the central nervous system may be initiated by apparition of certain promotion factor, such as ageing and amyloid-β.

(Clin Neurol 2013;53:1386-1388)

**Key words:** Lewy body disease, Parkinson's disease, cognitive function, blood pressure, autonomic nervous system