

種々の疾患への治療が起立性低血圧の増悪に参与したと 考えられた純粹型自律神経不全の1例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 脳神経内科²⁾, 循環器内科³⁾

川村 洗樹¹⁾, 荒木みどり²⁾, 峯 秀樹²⁾, 田崎 雄大¹⁾, 國方 脩登¹⁾, 外山 裕子³⁾

要 旨

症例は77歳, 男性. 57歳から寝言があり. 65歳から前立腺肥大に対して α ブロッカー内服開始. 67歳でレム睡眠行動異常症と診断され, 67歳で起立性低血圧と診断された. 72歳から失神を生じた. 77歳時, 発作性上室性頻拍で当院入院中にベラパミルと β ブロッカーが追加された. β ブロッカー内服3日目から頻回の失神・起立不能なほどの立ち眩みがみられた. 失神は立位や座位で生じ, 不整脈と関連はなかった. 起立性低血圧と診断し α ブロッカー, β ブロッカー, ベラパミルを順次減量中止したが立ち眩みの改善は乏しかった. 血中ノルアドレナリン濃度は55pg/mlと低値, DaT SPECTで両線条体の集積低下, MIBG心筋シンチで心臓の集積低下を認めた. パーキンソニズムや認知症はなく, レビー小体病の一病型である純粹型自律神経不全が示唆された. 薬物調整などで血圧低下は改善して離床がすすみ, 最終的に自宅に退院した. 重症の起立性低血圧は失神や転倒でADLを著しく損なうが, 治療によりADL改善につながる可能性があり, 診断と治療が重要である.

キーワード

純粹型自律神経不全, レビー小体型認知症, レビー小体病, 失神, 起立性低血圧

はじめに

シヌクレイノパチー (α -シヌクレイン病) は α -シヌクレインタンパク質の異常な凝集の蓄積を認めることを特徴とする神経変性疾患である¹⁾. Parkinson病 (Parkinson's disease; PD)²⁾ やレビー小体型認知症 (dementia of Lewy bodies; DLB)³⁾⁻⁵⁾ などのレビー小体病や多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) が含まれる. 純粹型自律神経不全 (Pure Autonomic Failure; PAF)⁶⁾ は自律神経系に限局した症状を呈する症候群で, 一部の患者は, 数年の経過でMSAまたはPD, DLBを発症する. レビー小体病は, 病理学的に大脳, 脳幹, 自律神経系などにレビー小体の出現と神経細胞脱落を特徴とする. レビー小体が主に脳幹に出現するのがPD²⁾ で, 主に大脳皮質に出現するのがDLB³⁾⁻⁵⁾ である. PDやDLBでは末梢自律神経系にもレビー小体

が沈着し, 便秘や発汗異常, 起立性低血圧, 頻尿など種々の自律神経症状を呈する. 自律神経障害だけが顕在化している病態がレビー小体病の一病型のPAFである. 今回, 薬剤 (α ブロッカー, β ブロッカーおよびベラパミル) が起立性低血圧の増悪に参与したと考えられたPAFの1例を経験したので報告する.

症 例

【患者】77歳, 男性

【主訴】繰り返す失神, 意識障害, 胸痛

【家族歴】母; パーキンソン病, 姉; 心臓病でペースメーカー

【既往歴】62歳頃; 糖尿病

67歳頃; レム期睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD)

【現病歴】57歳から寝言が出現. 65歳頃から前立腺肥大, 排尿困難に対し α ブロッカー (シロドシ

ン) 内服開始. 同時期より糖尿病に対し食事療法, 運動療法を行っていた. 67歳頃から立ち眩みを自覚し, 起立性低血圧と診断され α ブロッカーを中止. その後立ち眩みは一時的に改善し1年後に再度 α ブロッカー内服開始. 72歳頃からたびたび失神するようになった. X年8月に胸痛と立ってられないような感じを自覚し, 当院循環器内科で発作性上室性頻拍と診断され, 不整脈治療のために入院した.

【入院時現症】

(一般理学的所見)

血圧: 110/60mmHg (臥位), 脈拍: 52回/分, 整, 体温: 36.5℃
呼吸音: 清, ラ音(-)
心音: 純, 雑音(-)
腹部: 軟, 圧痛なし, 肝脾腫なし
下腿浮腫(-)

(神経学的所見)

意識清明
言語: 異常なし
脳神経: 正常
運動: 明らかな四肢麻痺なし
固縮なし
深部腱反射: 四肢ともに正常
病的反射: Babinski 反射陰性
感覚: 温痛覚正常, 触覚正常
協調運動: 正常
便通異常: あり
発汗異常: なし

【入院時検査所見】

[検尿] pH 6.5, ウロビリノーゲン 1+, 蛋白 1+, 糖-, 潜血 2+, 白血球 2+
[血算] WBC 7220/ μ l (Neu.69.7%, Lymph. 24.2%), RBC 3.64 $\times 10^6$ / μ l, Hb 12.1g/dl, Plt 193 $\times 10^3$ / μ l
[血液化学] TP 7.1g/dl, Alb 3.6g/dl, AST 13IU/L, ALT 10IU/L, LDH 163IU/L, BUN 25.0mg/dl, UA 5.0mg/dl, Cr 1.40mg/dl, Na 142mEq/L, K 4.1mEq/L, Cl 108mEq/L, Ca 9.0mg/dl, TG 113mg/dl, HDL-Cho 43mg/dl, LDL-Cho 132mg/dl, CK 45IU/L, BS 150mg/dl, HbA1c 6.0%, NTproBNP 310.0pg/ml, eGFR 38.6mL/min/1.73m², eCCR (CG) 40.0mL/min, CRP 2.31mg/dl
[胸部 X 線] 心拡大なし
[運動負荷心電図] マスター負荷直後の心電図で

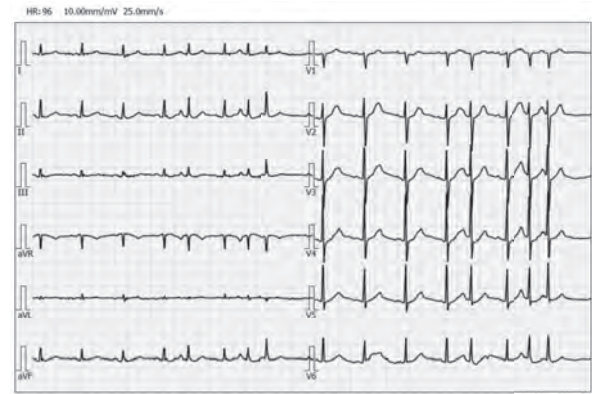


図1 運動負荷心電図 (負荷直後)

| ・起立試験 (血圧 mmHg) | | ・ホルター血圧計 (血圧 mmHg, 心拍数 /分) | |
|-----------------|------------------|----------------------------|-----------|
| 臥位 | | | |
| 1分 | 127/57 | 最低血圧(15:30) | 81/43 43 |
| 2分 | 124/62 | | |
| 端座位 | | 最高血圧(17:16) | 182/82 69 |
| 1分 | 113/52 | | |
| 2分 | 103/60 | | |
| 3分 | 81/55 (頭がじんじりする) | | |
| 臥位 | | | |
| 1分 | 105/54 | | |
| 2分 | 115/60 | | |
| 3分 | 121/60 | | |

図2 治療開始前の血圧 (起立試験, ホルター血圧計)

はST低下なし. 上室性期外収縮頻発を認めた(図1).

[ホルター心電図] 総心拍数 98427 拍/日, 上室性期外収縮数 20703 拍/日 (総心拍の 21%, 最長 2486 連発).

[胸腹部 CT] 胸椎圧迫骨折あり.

[心臓カテーテル検査 (CAG)] 冠動脈造影で有意狭窄なし.

[心臓電気生理学的検査 (EPS)] 上室性期外収縮連発が頻回に出現していた. すぐに停止したが, 上室性頻拍の可能性があり, 後日アブレーションの準備をして mapping を行ったが, 頻拍発作は誘発されなかった.

[血圧 (起立試験, ホルター血圧計)] (図2) (ふらつきと腰痛のため立位になれず, 臥位から座位までの姿勢変換での血圧測定.) 座位になってすぐに血圧が 50mmHg 以上低下し, 60mmHg になりふらつきの症状が出現した. 臥位に姿勢変換することで迅速に血圧が回復した.

ホルター血圧計では1日の中で血圧の変動が大きく, 収縮期血圧 182mmHg と高血圧を認めた.

[心電図] 洞調律 HR 56/分, 正常軸, CVRR 1.25%.

[末梢神経伝導検査] 上下肢ともに運動・感覚神経の伝導速度が低下していた.

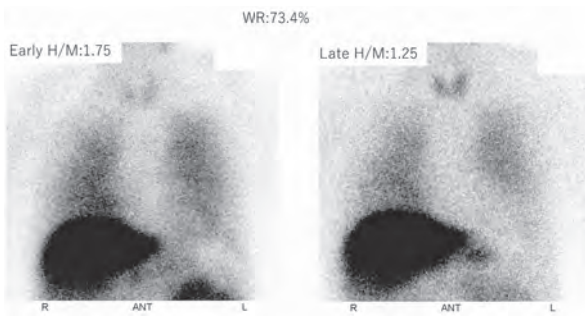


図3 MIBG 心筋シンチ

〔経胸壁心臓超音波検査〕卵円孔開存を疑う所見や右左シャントを認めず。

〔SpO₂〕臥位から立位への姿勢変換によるSPO₂低下はみられなかった。(Platypnea-orthodeoxia syndromeは否定的と考えた。)

〔頸椎MRI〕C3/4レベルで椎間腔狭小化，椎間板膨隆あり，脊柱管腔の狭窄あり。明らかな頸髄損傷はなし。

〔脳MRI〕大脳基底核，脳や脳幹の萎縮はみられず。

〔MIBG心筋シンチ〕心臓への集積は低下し，洗い出し率は73.4%と亢進していた(図3)。

〔脳ドパミントランスポーター画像(DaT SPECT)〕両側線状体への集積低下を認めた(図4)。

〔血中カテコラミン3分画(早朝安静時)〕アドレナリン ≤ 5 pg/ml (< 100)，ノルアドレナリン55pg/ml (100-450)，ドパミン ≤ 5 pg/ml (< 20)と血中ノルアドレナリン濃度は低値であった。

【入院後臨床経過】X年8月に，胸痛と立ってられないような感じを自覚し，発作性上室性頻拍が疑われ，アブレーション目的で循環器内科に入院した。カテーテル検査室では洞性頻脈のみで発作性上室性頻脈は誘発されなかったため，アブレーションは施行せず。頻拍発作疑いのため植込み型心電計留置で定期検査となり，洞性頻脈に対してCa拮抗薬(ベラパミル120mg)， β ブロッカー(ビソプロロール2.5mg)で経過をみる方針となった。 β ブロッカーを開始して3日目に病室で失神，以後，頻回に失神するようになり，歩行困難となり精査目的に脳神経内科に紹介された。ふらつき，意識混濁，失神は全て立位や座位で出現していた。ECGモニターでは失神が起きた際に不整脈は認められなかった。以前より内服していた α ブロッカーに加え，ベラパミルおよび β ブロッカーの内服，食事の塩分制限(6g/日)を

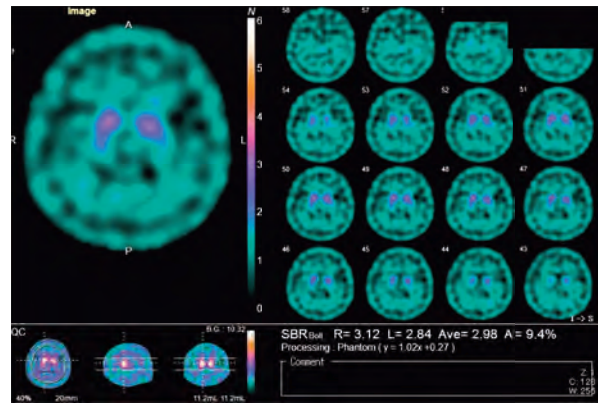


図4 DaT SPECT

開始しており，入院後に立ち眩みが頻繁になったのは，薬剤や塩分制限が起立性低血圧に影響しているためと考えた。これらの薬剤を不整脈や排尿障害の状態に留意しながら順次減量中止したが，立ち眩み症状の改善は乏しかった。起立性低血圧の原因は薬剤の影響だけではなく，原疾患があると考えた。起立性低血圧(糖尿病性神経障害，純粹型自律神経不全症，多系統萎縮症，頸髄損傷，自律神経ニューロパチー，大動脈炎症候群)，神経調節性失調，Platypnea-orthodeoxia syndromeなどを疑い精査をすすめた。RBDの既往があり，脳MRIにて萎縮はなく，DaT SPECTで両線状体への集積低下があり，MIBG心筋シンチで心臓への集積低下を認めたことからレビー小体病と考えられた。本症例にはパーキンソニズムや認知症はなく，レビー小体病の一病型であるPAFが示唆された。

起立性低血圧の治療として，ミドトリン，ドロキシドパ，アメジニウムを使用することも多いが本症例では前立腺肥大による排尿障害，臥位での高血圧，不整脈を合併していたため，まず非薬物療法と薬剤調整を考慮した。塩分制限の解除(10g/日程度を目安に摂取)，弾力ストッキング使用，生活指導，リハビリテーション，薬剤調整(ビソプロロール中止，シロドシン中止し臭化ジスチグミンに変更，ベラパミル減量)，低血圧に対して少量からフルドロコルチゾンの内服を開始した。0.075mg内服時の起立試験(図5)では座位での血圧低下は依然として認めた。さらにフルドロコルチゾンの用量調整を行い，リハビリ中の血圧は臥位124/64mmHg，座位88/57mmHgと血圧低下は見られたが，失神の頻度は少なくなり，短時間の座位および歩行器での短距離歩行が可能になった。転院後も，体幹・下肢筋力トレ

・起立試験(血圧 mmHg, 心拍数/分)

| 仰臥位 | 血圧 | 脈拍 | 端座位 | 心拍 | 臥位 | 心拍 |
|-----|--------|----|-------|----|--------|----|
| | 125/62 | 51 | 75/45 | 69 | 102/53 | 53 |
| | 133/62 | 51 | 67/40 | 68 | 118/57 | 50 |
| | 130/64 | 51 | 66/39 | 69 | 124/61 | 52 |
| | 132/63 | 51 | 66/38 | 69 | 131/62 | 50 |
| | 132/63 | 52 | 64/39 | 68 | 136/62 | 50 |
| | 134/62 | 52 | 66/39 | 68 | 135/65 | 51 |

図5 治療開始直後の血圧(起立試験)

ニングを行い、日常生活を支障なく送れる状態となり、自宅に退院した。

考 察

PAF⁶⁾は自律神経系に限局した症状を呈する症候群で、失神、起立性低血圧、膀胱・直腸障害などの全身性の自律神経不全を呈する。成人に発症し、緩徐進行性で、経過が長く、比較的予後は良いとされている。1925年 Bradbury と Eggleston は著明な起立性低血圧を呈した3例を報告し、交感神経の障害による起立性低血圧という病態を提唱した⁷⁾。このため以前は特発性起立性低血圧や Bradbury-Eggleston 症候群と呼ばれていた。1996年 American Autonomic Society と American Academy of Neurology が“PAFは起立性低血圧を特徴とする孤発性の病態で広範な自律神経障害を伴うが他の神経症状の異常は伴わない。一部の症例はMSAなどの他の疾患であると後に判明することがある。臥位での血漿ノルアドレナリン低値がPAFの特徴である。”と発表した⁶⁾。MSA, PD, DLBとともに、シヌクレイノパチーに位置づけられており¹⁾、これらの疾患を発症する前段階である可能性が考えられている。PAFと診断された74名の前向き研究では、4年の観察期間の間に6名がPD、13名がDLB、6名がMSAと診断され、4年後も自律神経症状のみを呈した症例は11名のみであった(7名死亡や脱落)⁸⁾。レビー小体を伴うPAFはPDやDLBとともにレビー小体病と考えられている。

本例の自覚症状は胸痛と立ち眩みであった。立ち眩みはPAFに伴う起立性低血圧が原因であり、胸痛の原因は転倒によって生じた胸椎圧迫骨折であると思われた。薬剤が起立性低血圧の増悪に関与したと考えられたが、薬剤を減量しても症状の改善は乏しかったため、原因として原疾患の存在が疑われた。RBDの既往、DaT SPECTとMIBG心筋シンチの結果から、レビー小体病と診断した。本例はパーキンソンズムや認知症はな

く、自律神経症状のみで、精神障害や運動・感覚神経系など他の神経症状の異常は伴わないことからレビー小体病の一種であるPAFと診断した。レビー小体を伴うPAFの多くはPDやDLBに進展していく⁸⁾と言われている。本症例では既にDaT SPECTで線条体の集積低下があることから、いずれ他の神経症状が出現する可能性がある。患者および家族にPDやDLBの疾患についての情報提供することが重要である。一方、本症例では10年前から立ち眩みを自覚し、5年前から失神するようになったが、10年間の症状は自律神経症状に限定されている。長期間にわたり自律神経障害のみを呈するPAFでは、末梢自律神経系のレビー小体の形成が、必ずしも中枢神経系に一定の速度で進展しないことを示している⁸⁾。

高齢男性では前立腺肥大症による排尿障害に対し α ブロッカーで治療されることが多い。また診断されていないレビー小体病の高齢患者は多いと推測される。レビー小体病などで自律神経障害をきたしている高齢患者は潜在的に多いと考えられ、立ち眩み、めまいなど血圧低下を示唆する症状の出現に留意する必要がある。また日々の診療では β ブロッカーやCa拮抗薬を使用する機会が多い。高齢者を治療するにあたり、他疾患治療で使われている薬剤の影響やレビー小体病など自律神経障害が併存している可能性があり、立ち眩み、めまいなど血圧低下を示唆する症状の出現には留意する必要がある。

日常診療の中で、起立性低血圧に対して薬剤調整と生活指導などの治療で対応する機会は多く、起立性低血圧の治療によりADLが改善し、脊椎圧迫骨折や頭部外傷の危険が減り、自宅での生活が可能となったことは患者個人としても、社会的には医療経済上も有益であると考えられる。

おわりに

薬剤が起立性低血圧の増悪に関与したと考えられたPAFの1例を報告した。重症の起立性低血圧は失神や転倒のためにADLを著しく損なうことがあるが、治療によりADLの改善につながる可能性があり、診断と治療が重要であると考えられる。

●文献

1) Heather M, Claire HS, Heidi C, Glenda MH, et al :

- α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism & Related Disorders* 20 (1) : S62-S67, 2014.
- 2) Parkinson J: *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, London, 1817.
 - 3) Mckeith IG, Dickson, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 (5) : 1113-1124, 1996.
 - 4) Mckeith IG, Dickson, Lowe J, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872, 2005.
 - 5) Mckeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89 (1) : 88-100, 2017.
 - 6) The consensus committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 46 : 1470, 1996.
 - 7) Bradbury S, Eggleston C: Postural hypotension A report of three cases. *Am Heart J* 1 : 73-86, 1925.
 - 8) Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palm JA, et al: Autonomic Disorders Consortium. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann Neurol* 81 : 287-297, 2017.
 - 9) 吉田眞理：レビー小体病の自律神経障害と病理. *自律神経* 57 : 10-14, 2020.