

●原 著

Lewy 小体型認知症における呼吸化学調節機能の検討

本間 敏明¹⁾ 小川 良子²⁾ 菊池 教大³⁾ 水上 勝義⁴⁾

要旨：Lewy 小体型認知症は高齢人口の増加と共に増加傾向にある。本疾患は自律神経調節機能障害と考えられる睡眠障害、意識障害発作を伴う心肺停止をきたす症例があり認知症の中では予後が悪く、呼吸調節機能障害を伴う可能性がある。このため、呼吸調節機能特に高炭酸ガス換気応答について検討した。臨床的に診断された 12 症例（第 1 群）と年齢対応健常対照 12 症例（第 2 群）を対象とした。この結果、第 1 群では高炭酸ガス換気応答は体表面積あたりの呼気炭酸ガス分圧/分換気量増加が平均 0.16 (l/min/Torr/m²) と全てが低下を示し、第 2 群では同値が平均 0.49 (l/min/Torr/m²) と全てが正常であった。本疾患症例では、高炭酸ガス換気応答の低下を認め、呼吸調節機能の障害が示唆された。換気抑制による意識障害発作を伴う心肺停止との関連も推測され、呼吸中枢抑制作用のある薬剤の使用には注意が必要と考えた。

キーワード：Lewy 小体型認知症、高炭酸ガス換気応答、自律神経調節機能障害、呼吸機能検査、呼吸中枢
Dementia with Lewy bodies, Hypercapnic ventilatory response,
Dysfunction of the autonomic nervous system, Pulmonary function test, Respiratory center

緒 言

Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) は、認知機能障害の変動、幻視、パーキンソン症状を主症状とし、大脳皮質に Lewy 小体を認めることを病理学的特徴とする進行性の認知症疾患である。本症は 1978 年に本邦で提唱され¹⁾、1996 年の診断基準の提唱²⁾以来、臨床的ガイドラインも示されるようになった^{3)~5)}。現在、本疾病は高齢認知症患者の約 20% を占め、アルツハイマー型認知症に次いで二番目に多い変性性認知症疾患とされ⁶⁾⁷⁾、有効な治療法が発見されなければ、2020 年には 300 万人の欧州人が罹患すると予測⁸⁾もある。DLB では多彩な精神症状が出現し、自律神経機能障害と考えられる失神、起立性低血圧、睡眠障害、尿失禁、便秘などがみられ、意識障害を伴う心肺停止を繰り返す症例もある⁴⁾⁵⁾⁹⁾。意識障害は約 40% の DLB 患者に認められる現象であり⁴⁾、繰り返す心肺停止症例に認められる様に循環器、呼吸器の機能異常との関連から、呼吸調節機能障害との関連も推測される。最近になり、抗パーキンソン薬は効果がなく、抗コリン薬や通常精神薬も致死率が高くなるので投与を避けるようにとの報

告¹⁰⁾があり、治療法も見直しの時期に入ってきている。

これらのことより DLB の自律神経障害や意識障害、突然の心肺停止の原因を検討する事は臨床的に極めて重要と考えられ、心肺停止症例の原因の究明のため自律神経調節機能障害、特に高炭酸ガス換気応答 (hypercapnic ventilatory response : HCVR) について検討した。

研究対象

McKeith は 1996 年²⁾、1999 年¹¹⁾、2005 年¹²⁾に DLB の診断基準を発表している。それによれば、1. Central feature, 2. Core features, 3. Supportive features, 4. Features less likely to be present に分かれ、臨床的に probable DLB と possible DLB の診断、除外が可能である。今回は筑波大学附属病院で入院検査を行い、DLB と診断された probable DLB 12 症例（第 1 群）、年齢対応対照 12 症例（第 2 群）を検討した。なお、本研究は筑波大学医の倫理委員会の承認を得ており、また本人ならびに家族から検査承諾を文書で得ている。

方 法

他疾患除外のため問診、血液、尿一般検査、胸部 X 線撮影、心電図検査を行い内科的異常のないことを確認した上で、呼吸機能検査、動脈血液ガス検査、HCVR を施行した。HCVR はチェスト株式会社製デュオグラフ™ KAY-100 を用い、指先酸素飽和度、心拍数を連続測定しながら検査を行なった。

呼吸調節機能の日内変動を考慮して、検査は午後 2 時

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

¹⁾筑波大学臨床医学系呼吸器内科²⁾筑波大学附属病院呼吸器内科³⁾筑波大学大学院人間総合研究所⁴⁾筑波大学臨床医学系精神神経科

(受付日平成 18 年 8 月 4 日)

Table 1 Anthropometric, pulmonary function and arterial blood gasometric data of the subjects. Data show means \pm standard deviation

	Group 1	Group 2
Sex (M/F)	3/9	6/6
Age (years)	67.9 \pm 7.5	69.3 \pm 4.7
Tall (cm)	152.9 \pm 7.0	155.7 \pm 7.1
Weight (kg)	52.9 \pm 8.7	57.8 \pm 5.9
VC (l)	2.66 \pm 0.77	2.96 \pm 0.48
%VC (%)	100.7 \pm 22.3	109.5 \pm 12.3
FEV1.0 (l)	2.05 \pm 0.72	2.21 \pm 0.39
FEV1.0% (%)	82.4 \pm 7.4	81.1 \pm 5.9
pH	7.42 \pm 0.03	7.41 \pm 0.02
Pao ₂ (Torr)	91.8 \pm 10.8	87.8 \pm 6.2
Paco ₂ (Torr)	39.2 \pm 4.1	41.8 \pm 1.9
Donepezil Hydrochlorid (- / +)	2/10	12/0

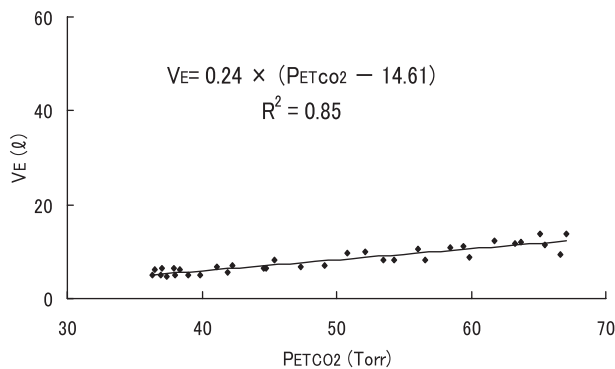


Fig. 1 A Group 1 case. X axis: end tidal partial pressure of carbon dioxide; P_{ETCO_2} (Torr) and Y axis: expiratory volume in one minute; V_E (l/min).

から4時の間に行った。低酸素換気応答を除外するため呼気終末酸素分圧 (P_{ETO_2}) を180Torrに保ち、呼気終末炭酸ガス分圧 (P_{ETCO_2}) は被験者の動脈血炭酸ガス分圧 (P_{aCO_2}) 値に合わせて開始し、呼吸状態が安定してから P_{ETCO_2} を一分間に5Torr上昇させる二重制御法で、分時換気量 (V_E) の変化を追跡した。最大15分の負荷としたが、途中で回路の漏れや呼吸困難のため継続不能と判断した時点で終了とした。

成績

被験者の服薬状況を含めた基礎データ、呼吸機能検査と動脈血液ガス検査の結果をTable 1に示す。拘束性換気障害は第1群2名のみで、他の検査や臨床所見から器質的肺疾患の存在は否定的であった。動脈血液ガス検査は全ての症例が正常範囲内で、両群間に有意差は認めなかった。喫煙についての調査では、第1群で過去喫煙者が2名、現喫煙者はなし。第2群で過去喫煙者が2名、

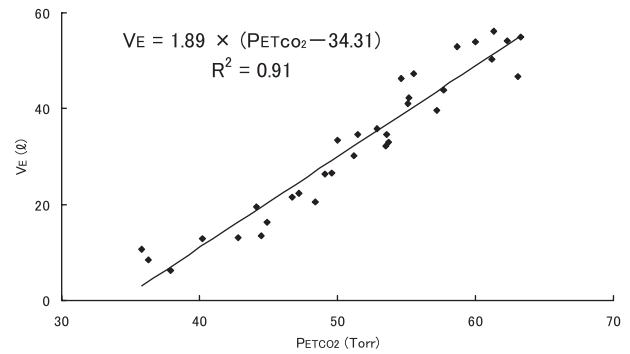


Fig. 2 A Group 2 case. X axis: end tidal partial pressure of carbon dioxide; P_{ETCO_2} (Torr) and Y axis: expiratory volume in one minute; V_E (l/min).

Table 2 HCVR data of the subjects. Data show means \pm standard deviation

	Group 1	Group 2
P_{ETCO_2} (Torr)	60.8 \pm 4.8	67.0 \pm 6.2 *
$\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2}$ (l/min/Torr)	0.17 \pm 0.11 *	0.77 \pm 0.14 **
$\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$ (l/min/Torr/m ²)	0.16 \pm 0.08 *	0.49 \pm 0.07 **

** $p < 0.005$ * $p < 0.01$

現喫煙者は1名であり、睡眠障害についての調査では、睡眠時無呼吸症候群症例はなく、第1群で通常の入眠障害が3名、REM行動異常症が1名のみであった。

HCVRの反応性の指標として $\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2}$ を体表面積 (Body Surface Area : BSA) で除した値 ($\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$) を用いた。正常値は山本らのデータを用い検討した¹³⁾。Fig. 1に示す第1群症例の $\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$ は0.17l/m/Torr/m²であり低値、Fig. 2に示す第2群症例の $\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$ は1.04l/m/Torr/m²であり正常範囲内である。HCVRの結果、第1群では $\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$ が全て低値を示し、第2群では全てが正常値であった (Table 2)。終了時の P_{ETCO_2} 、 $\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2}$ 、 $\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$ において両群間で有意差を認めた。また、Airway occlusion pressure ($P_{0.1}$) も $\Delta P_{0.1} / \Delta P_{ETCO_2}$ で検討すると、第1群で平均0.059cmH₂O/Torr、第2群で平均0.19cm H₂O/Torrであり両群間で有意差を認めた。

考察

ヒトでは動脈血酸素分圧 (P_{aO_2}) の低下はもっぱら末梢化学受容器を介して伝えられ、 P_{aCO_2} の上昇は主として中枢化学受容野を介して換気亢進をもたらすとされるが、受容野の正確な位置や領域、化学感受性機構は解明されているわけではない¹⁴⁾¹⁵⁾。

呼吸調節機能に関してはいまだ不明な点が多いが、多

くの中樞神経疾患において呼吸調節機能異常により、低酸素血症や高炭酸ガス血症をおこす可能性があり、また臨床的には上気道閉塞、誤嚥や肺炎を高率に合併し致死的になることもある。そのためこれら中樞神経疾患患者における機能異常の早期発見と治療は臨床不可欠である。

DLB と類縁疾患の錐体外路系変性疾患であるパーキンソン病の呼吸異常に関しては、先行研究があり、上気道筋肉群の協調運動障害¹⁶⁾や呼吸筋の協調運動異常¹⁷⁾に関しても研究がなされている。しかしながら、DLB に関しては繰り返す心肺停止症例の報告があり、呼吸調節との関連が示唆されるが、呼吸調節を中心とする機能異常に関する報告はいまだなく、経過中意識障害を伴う心肺停止などから以前より自律神経機能障害が推測されているが⁴⁾⁵⁾⁹⁾、その詳細は不明である。以上より循環器、呼吸器の機能障害が関与していると推測されるため HCVR を検討した。DLB と類縁疾患であるパーキンソン病患者の呼吸調節に関しては Onodera らの先行研究がある。彼らはパーキンソン病患者の低酸素血症と高炭酸ガス血症に対する呼吸化学受容器の反応を検討し、低酸素血症に対する反応性の低下、高炭酸ガス血症に対する反応性は正常であったと述べている¹⁸⁾。今回我々は低酸素血症に対する反応性は検討しなかったが、DLB 症例では前述のパーキンソン病患者に認められる協調運動異常と HCVR の低下が合わさって意識障害発作を伴う心肺停止が起こる可能性があるかと推測した。

今回検討した多くの被験者が各種薬剤を服用中であり、薬剤と呼吸調節との関係も検討が必要である。呼吸中枢化学受容野に係るものは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、コリン作動性薬、ムスカリン受容体拮抗薬などであり、コリン作動性薬物やアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を投与すると換気は亢進する¹⁹⁾、ムスカリン受容体拮抗薬を投与すると一部に HCVR の低下が認められ、この受容体のサブタイプは M1 と M3 であると推定する報告¹⁵⁾などの関与がある。

全ての被験者の服薬状況について調査した結果、HCVR に関与する可能性のある薬剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の塩酸ドネペジルがあった。第 1 群では 12 症例中 10 症例が標準量を服薬しており、第 2 群では服薬症例はなかった。

塩酸ドネペジルは脳内のコリン伝達系賦活作用があることから、HCVR に対しても何らかの影響があるものと推察されるが、第 1 群症例には服薬していない被験者にも HCVR の低下が認められること、換気を亢進する可能性がある薬剤を服薬している症例でも HCVR の低下を認めたことより DLB の HCVR 低下はこの薬剤の関与を上回る可能性が推測される。

今回 $\Delta V_E / \Delta P_{ETCO_2} / BSA$ が大多数の DLB 患者で低値を示したことは、自律神経調節機能障害と考えられる意識障害発作を伴う心肺停止との関連が推測され、呼吸中枢抑制作用のある薬剤の使用には注意が必要と考えた。今後は DLB 症例数を増やし、薬剤の影響の排除、低酸素の関与などについても追及していくことが必要と考えられる。

引用文献

- 1) Kosaka K. Lewy bodies in central cortex. Report of three cases. *Acta Neuropathol* 1978; 42: 127—134.
- 2) McKeith I, Garasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology* 1996; 47: 1113—1124.
- 3) Barber R, Panikkar A, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies: Diagnosis and management. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 12—18.
- 4) Buracchio T, Arvanitakis Z, Gorbien M. Dementia with Lewy bodies: current concepts. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 306—320.
- 5) Geser F, Wenning GK, Poewe W, et al. How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord* 2005; 20: 11—20.
- 6) McKeith IG, Burn DJ, Ballard CG, et al. Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 46—57.
- 7) Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with lewy bodies—diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 131—142.
- 8) Graeber MB, Muller U. Dementia with lewy bodies: disease concept and genetics. *Neurogenetics* 2003; 4: 157—162.
- 9) 岩崎 靖, 横川ゆき, 饗場郁子, 他. 著明な自律神経障害を呈し、心肺停止をくりかえした Lewy 小体型痴呆の 1 剖検例. *臨床神経* 2005; 45: 596—599.
- 10) Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1223—1229.
- 11) McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 1999; 53: 902—905.
- 12) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863—1872.
- 13) 山本宏司, 吉川隆志, 西村正治, 他. 日本人健常者

- における換気応答の正常値とそれに及ぼす生理的要因. 日本胸部疾患学会雑誌 1982;20:408—413.
- 14) Cherniac NS. Central chemoreceptors. In: Crystal RG, ed. "The lung, Scientific Foundations". New York: Raven Press, 1991; 1349—1357.
- 15) Akiyama Y, Nishimura M, Kobayashi S, et al. Effects of M1-selective antimuscarinics on respiratory chemosensitivity in humans. *Respir Physiol* 1996; 103: 127—135.
- 16) Bogaard JM, Hovestadt A, Meerwaldt J, et al. Maximal expiratory and inspiratory flow-volume curves in Parkinson's disease. *Am Rev Res Dis* 1989; 139: 610—614.
- 17) Braun N, Abd A, Baer J, et al. Dyspnea in dystonia: a functional evaluation. *Chest* 1995; 107: 1309—1316.
- 18) Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y, et al. Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease. *Lancet* 2000; 356: 739—740.
- 19) Nattie EE, Li AH. Ventral medulla sites of muscarinic receptor subtypes involved in cardiorespiratory control. *J Appl Physiol* 1990; 69: 33—41.

Abstract

Respiratory chemosensitivity in dementia with Lewy bodies

Toshiaki Homma¹⁾, Ryohko Ogawa²⁾, Norihiro Kikuchi³⁾ and Katsuyoshi Mizukami⁴⁾

¹⁾Institute of Clinical Medicine, Division of Respiratory Diseases, University of Tsukuba

²⁾Division of Respiratory Diseases, University Hospital of Tsukuba

³⁾Graduate School of Comprehensive Human Sciences

⁴⁾Institute of Clinical Medicine, Division of Psychiatric Diseases, University of Tsukuba

The incidence of dementia with Lewy bodies (DLB) is increasing rapidly due to the increasing longevity of the population. In DLB, autonomic dysfunction, such as sleep disorders, and cardiopulmonary arrest, together with unconsciousness, can occur. Such cases have poor prognosis and may have dysfunction of chemosensitivity in the respiratory center. We have assessed the function of the respiratory center, especially chemosensitivity to hypercapnia. Twelve probable DLB patients (Group 1) and twelve age-matched healthy subjects (Group 2) were examined. Chemosensitivities to hypercapnia expressed by Δ expiratory volume/ Δ partial pressure of carbon dioxide/body surface area: mean 0.16 (l/min/Torr/m²) in Group 1 and 0.49 in Group 2. Thus, patients with DLB had a subnormal hypercapnic response in chemosensitivity of the respiratory center, suggesting dysfunction of the respiratory center. Respiratory center dysfunction may be related to cardiopulmonary arrest together with unconsciousness, so, patients with DLB should not use drugs affecting the respiratory center.