

Case 27-2004 — A 79-Year-Old Woman with Disturbances in Gait, Cognition, and Autonomic Function  
(Volume 351; 912-922)

歩行障害・認知障害・自律神経機能障害を認めた 79 歳女性

<Differential Diagnosis>

アルコールの摂取量は、転倒 6 ヶ月後に判明。急性アルコール中毒は不安定な歩行の原因に、慢性アルコール中毒は末梢性 polyneuropathy に引き続く ataxia の原因となる。更にアルコール消費は前庭機能にも悪影響を及ぼす。Thiamine deficiency に関連する過剰なアルコール消費は、ataxia, confusion, ophthalmoplegia を triad とする Wernicke 脳症を引き起こす。但し triad は常に揃う訳ではなく女性特に妊娠中に認めやすい。本症では断酒+経口 thiamine 投与にも関わらず症状悪化。

慢性的な飲酒と喫煙 軽度記憶障害を伴う認知障害 運動機能低下に基づく movement disorder の 3 つが大きな problem であり、key features としては、Onset が高齢/緩徐な進行経過/多彩な部位に続発する並存疾患 /carbidopa-levodopa 治療に対する poor response の 4 点が挙がる。

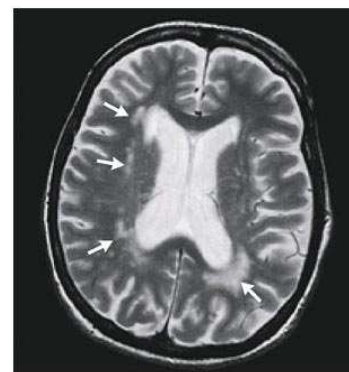
症状の経過は以下の様に整理できる。

第 1 相(最初の転倒~1 年後)：小脳虫部障害症状・多発性末梢性神経障害・海馬機能障害 or 前頭葉機能障害。

第 2 相：extrapyramidal changes・中等度錐体路障害(左側筋力低下)。

第 3 相~最終相：顕著な脳幹機能障害(嚥下困難・姿勢反射消失)・自律神経系の障害(尿失禁・重度便秘)

側頭葉 T2WI 上、脳室/脳溝の拡大を伴う全体的な萎縮と、脳室周囲や皮質下の白質における高輝度領域の拡大。高齢者には一般的な所見だが本症例では abnormally pronounced。history からは、中毒性/代謝性の疾患が疑われ、repeated MRI からは、微小血管疾患が疑われる。しかし、最終的には、緩徐に進行する本症例の性質上、神経変性疾患が最も疑わしい。



**#1 Metabolic Disorders**

断酒+ thiamine 経口投与後の経過・physical examination・cranial, spinal MRI studies・L/D より alcoholism/亜急性連合性脊髄変性症(Vit. B12 欠乏)/水頭症/腫瘍性/傍腫瘍性/潜行性の感染や炎症や肉芽腫 etc は否定的。20 歳時の partial colectomy より malabsorption を経た Vit.E 欠乏性脊髄小脳変性症も考慮するが、lipid profile 正常・脂肪便(-)などから否定的。Mitochondrial multisystem disorder は筋症状(-)視覚障害(-)聴覚障害(-)より否定的。

**#2 Toxic Disorders**

medication の副作用や薬の乱用の可能性は低い。職業上の神経毒曝露は鑑別すべき。これにより MRI 上白質信号の異常が起こったとすると、toxic leukoencephalopathies と言える。しかし、最近 20 年間は木材を使用していたこと、鉛/無機ヒ素/有機スズ etc による症状がないこと、脳症の進行が仕事をやめた後も進行したこと、L/D で lead 正常等より否定的。

**#3 Microangiopathic Cerebrovascular Diseases**

vascular parkinsonism や 多発梗塞性痴呆 は stepwise deterioration(-)と MRI 上 medium, large の血管に梗塞

所見がないことから否定的。一方 Leukoaraiosis(びまん性白質病変)は後天的/個発性/家族性の microangiopathy である。中でも無治療の高血圧が招く Binwanger's disease は以下の 4 点で定義される。つまり 認知機能障害 皮質下機能障害 血管 risk factor(+)か TIA や stroke の episode(+) MRI 所見(+)であるが、自律神経失調の進行具合が unusual。従って、今回の Radiographic changes は、喫煙と高齢という脳血管 risk factor により進行した microangiopathy と考えるのが妥当。但し認知機能障害は説明できるが運動機能障害の説明ができない。

#### #4 Neurodegenerative Diseases

特発性パーキンソン病は dopamine precursor 治療への反応性(-)より否定的。パーキンソン病は現在、中枢神経系の細胞に対する  $\alpha$ -synuclein 沈着に基づく障害の一群に属する疾患と認識されている。右のように集合的に synucleinopathies と称す。

#### #4-1 Atypical Parkinsonism with Early Cognitive or Psychiatric Changes

特発性パーキンソン病を除外する際の特徴的な所見であった早期記憶障害/精神医学的症状/薬物に起因しない錯乱 etc は皮質性痴呆に付随するパーキンソン症候群(Alzheimer 病, Lewy 小体型痴呆, Alzheimer 病の Lewy 小体型型)でよく認めるが、本症例には皮質性痴呆症状(失語/失認/失行/健忘症/行動異常/精神医学的な症状)を認めないために否定的。

#### #4-2 Atypical Parkinsonism with Parkinson-Plus Features

疾患の経過早期に起こる転倒を伴う歩行障害は、Parkinson-plus disorders の中では進行性核上性麻痺に特有。但し、staring facial expression のみで垂直眼球運動 etc の随意的注視障害がないため否定的。又、プリオン病では自律神経機能障害が合致し、中でも臨床像が Gerstmann Straussler Scheinker disease に類似するが好発年齢が 30 歳弱より否定的。

#### #5 Multiple-System Atrophy

現在 MSA は  $\alpha$ -synuclein-inclusion disorders と認識され、臨床上 P.D.と誤診され易い。MSA は SDS/SND /OPCA/combination の 4 症候群を包括する概念で、発症年齢は平均 60 歳、平均罹患期間は 5~7 年である。Probable MSA の臨床診断のために満たすべき 2 つの criteria は“ 自律神経障害か尿排泄機能障害を認める levodopa への反応性が乏しい parkinsonism か小脳機能障害を認める ”である。錐体路症状は頻繁に認めるが必須ではない。MSA の診断において MRI は low sensitivity とされてきたが、近年、被殻における拡散強調 MRI 上局所的な拡散係数の顕著な上昇が、parkinsonism を伴う MSA 患者で報告されている。

発症後 3 年未満で、尿失禁と parkinsonism を認めたため、probable MSA の criteria を満たす。早期体幹失調(+)だが、経過中、小脳機能障害の基準は満たさなかった。左上下肢の軽度錐体路障害と levodopa への反応の乏しさは認めた。但し MSA 診断の consensus guidelines で dementia は exclusion criterion であり、今回の認知機能障害は leukoaraiosis による皮質下機能障害/慢性的なアルコール摂取/MSA 関連の思考過程遅延 etc に起

Disease	Characteristic $\alpha$ -Synuclein Inclusion
Primary synucleinopathies	
Sporadic (idiopathic) Parkinson's disease	Neuronal Lewy bodies, Lewy neurites
Familial Parkinson's disease (linked to mutant SNCA gene)	Neuronal Lewy bodies, Lewy neurites, axonal dystrophy
Dementia with Lewy bodies	Neuronal Lewy bodies, Lewy neurites
Multiple-system atrophy	Glial cytoplasmic inclusions
Other synucleinopathies	
Lewy-body variant of Alzheimer's disease	Neuronal Lewy-bodies, dystrophic neurites
Down's syndrome	Neuronal Lewy bodies, dystrophic neurites
PANK2-linked neurodegeneration with iron accumulation in the brain, type 1 (formerly known as the Hallervorden-Spatz syndrome)	Neuronal Lewy bodies, axonal dystrophy

\* This information is modified from Trojanowski and Lee.<sup>15</sup>

因すると考えるのが妥当。実際、社会的な対話能力は死亡時まで保たれていたことから皮質性痴呆とは異なると考えられる。

### <Dr. Michael G. Schlossmacher's Diagnoses>

- Multiple-system atrophy with predominant parkinsonism.
- Periventricular and subcortical microangiopathy (leukoaraiosis).

### <Pathological Discussion>

マクロ：橋がやや萎縮(左上)、小脳半球の全般的な萎縮(左中)、被殻が緑に変色(左下)。

ミクロ：小脳/橋/大脳半球白質の乏突起膠細胞の細胞質中に glassy, flame-shaped の好酸性封入体(α-synuclein 陽性)が存在(右上)。Oligodendroglial inclusions の渡銀染色所見(右中)。被殻は著しく gliotic で神経細胞激減(右下)。黒質も同様。

MSA 特有所見に加え、血管壁肥厚/ヒアリン化/血管周囲へモジデリン沈着を伴う動脈硬化を白質特に centrum semiovale で顕著に認めた。これは高血圧に起因する所見として典型的。又、側頭葉で plaque と tangle を認め、アルツハイマー病 stage (Braak and Braak)に一致するが正常認知機能者にも認められる所見である。

### <Discussion of Management>

dysphagia : chin-tuck techniques, cleaning, dry swallowing  
weight : oral supplements, megestrol acetate  
urination : technique of prompted voiding, tolterodine  
constipation : lactulose, docusate, senna, mineral oil, bisacodyl suppositories, intermittent manual extraction  
患者自身の living will を尊重し、最後の 5 日間は sublingual morphine concentrate の小用量投与のみとした。

### <Anatomical Diagnoses>

Multiple-system atrophy. Cerebral arteriolar sclerosis.

**Table 3. Clinical Diagnosis of Multiple-System Atrophy, According to the Guidelines of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology.\***

Diagnosis	Definition	
Possible	One criterion plus two disease characteristics from other domains	
Probable, type P	Autonomic criterion plus criterion for poorly responsive parkinsonism	
Probable, type C	Autonomic criterion plus criterion for cerebellar dysfunction	
Definite	Pathological confirmation	
Feature	Defining Criteria	Disease Characteristics
Autonomic failure†	Orthostatic fall in blood pressure by >30 mm Hg (systolic) or 15 mm Hg (diastolic) or persistent urinary incontinence with erectile dysfunction (in men) or both	Orthostatic hypotension, urinary incontinence, bladder-emptying difficulty, erectile dysfunction
Parkinsonism	Bradykinesia plus rigidity or postural instability or tremor	Progressive reduction in speed and amplitude with repetition of limb movements, rigidity, primary postural reflex loss, tremor (postural, at rest, or both), minimal or transient response to levodopa or other dopaminergic drugs
Cerebellar dysfunction	Gait ataxia plus limb ataxia or sustained gaze-evoked nystagmus or ataxic dysarthria	Wide-based stance and irregular steps, limb ataxia and ataxic speech, gaze-evoked nystagmus
Corticospinal tract dysfunction‡		Extensor plantar responses and hyperreflexia

\* The information is from Gilman et al.<sup>19</sup>

† Additional signs and symptoms not listed in the guidelines may include severe, chronic constipation; fecal incontinence; chronic fatigue and feeling of weakness; change in perspiration; discoloration of distal extremity (or extremities); reduced genital sensation in women; and rapid-eye-movement sleep disorder.

‡ Asymmetric pyramidal weakness, which is not listed in the guidelines, may be an additional sign.

