

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

おか だ かず のり¹⁾ たか よし ひろ ゆき²⁾ こう の なお と¹⁾
 岡 田 和 悟¹⁾ 高 吉 宏 幸²⁾ 河 野 直 人¹⁾
 やま がた しん ご³⁾ いし かわ のり よし⁴⁾
 山 形 真 吾³⁾ 石 川 典 由⁴⁾

キーワード：認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia; PDD),
 レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy body disease), 幻覚, 不眠, 病理

要 旨

症例は89歳女性。81歳時より左上肢の振戦，歩行障害，仮面様顔貌等の症状出現し，82歳時当院初診。左安静時振戦，小刻み歩行，すくみ足，易転倒傾向，姿勢反射障害を認め，パーキンソン病の診断にて内服治療を開始。83歳秋より幻覚・せん妄症状出現し，87歳時には強い不眠等もみられた。89歳時心肺停止状態となり当院救急搬送され，保存的に加療を行うも腎不全出現し永眠された。剖検所見では，脳幹で黒質の色素細胞減少を認め，残存神経細胞内に HE 染色で脳幹型レビー小体を認め， α -synuclein 染色でも陽性細胞が認められた。大脳では帯状回・島回などの前頭葉，扁桃体などの辺縁系に多数の皮質型レビー小体を認め，側頭葉や中心後回等の皮質にも比較的多く認められた。これらは α -synuclein 染色陽性でレビー小体型認知症の所見に一致した。大脳全体で神経原線維変化や老人班の増加は認められなかった。認知症を伴うパーキンソン病とレビー小体型認知症の臨床及び病理所見についてその異同を考察した。

症 例

症例：89歳，女性。

現病歴および臨床経過：81歳時より左上肢の振戦，歩行障害，仮面様顔貌などの症状出現し，徐々に増悪。82歳時当院初診，左安静時振戦，小刻み歩

行，すくみ足，易転倒傾向，姿勢反射障害認め，パーキンソン病の診断にてレボドパ，ペルゴライド内服開始し，症状改善あり。83歳秋より立ちくらみのためドロキシドパを追加。その頃より，幻覚・せん妄症状出現し，「夜中に人がいる」「隣で寝ている」「つかまえられる」などの発言あり。抗パーキンソン薬の増減で幻覚出現と無動などのパーキンソン症状の増悪を繰り返していた。87歳時には，幻覚，不隠，強い不眠等あり，入院で薬

Kazunori OKADA et al.

1) 大田市立病院神経内科 2) 島根大学医学部内科学第三

3) 同 大田総合医育成センター 4) 同 器官病理学

連絡先：〒694-0063 大田市大田町吉永1428-3

剤調整し、リスペリドン追加使用で精神状態は一旦安定した。

今回入院の半年前よりレボドパ 100 mg+抑肝散7.5g に塩酸ドネペジル 5 mg 追加で介助歩行可能な状態で、幻覚症状は持続しており、その内容について逐一息子に報告していた。睡眠についても中途覚醒・早朝覚醒あるものの、食事は摂れ、デイサービス利用して外来加療中であった。

89歳時某日朝、自宅で心肺停止状態となり当院救急搬送され、気管内挿管施行し、入院となる。人工呼吸による呼吸管理で同日自発呼吸可能となるも翌日には右半身の除脳硬直様肢位、左下肢間代性痙攣あり。以降も顔面中心にミオクローヌスを認め、保存的に加療を行ったが腎不全出現し永眠された。ご家族の同意を得て剖検を実施した。

既往歴：87歳右橈骨神経麻痺 88歳左腓骨神経麻痺 (左下垂足)

家族歴：パーキンソン病を始めとする神経疾患なし。

主な検査所見

1) 認知機能及び ADL (87歳時)：長谷川式簡

易知能評価スケール 10/30；短期記憶，想起で低下あり。Functional Independence Measure (FIM) では，身体機能 25/91，精神機能 11/35；スタッフの鑑別困難，日課の把握困難，見当識障害あり，症状に日内変動あり。

2) 88歳時頭部 MRI FLAIR 画像 (図1) では，脳萎縮軽度で軽度の脳室周囲高信号を認めるのみであり，海馬萎縮も認められない。

3) 82歳時頭部 HM-PAO SPECT による3D-SSP 画像 (図2) では，軽度ではあるが両側後頭葉を中心に脳血流低下を認めた。

4) 87歳入院時 MIBG 心筋シンチグラフィーで早期 H/M 比1.45 (正常 2.10 ± 0.16)，後期 H/M 比1.21 (正常 2.42 ± 0.30) と低下あり。

5) 剖検所見では，全身所見として，1.循環不全性腎不全，2.軽度肺炎，3.求心性心肥大，5.急性うっ血肝，6.慢性膵炎および萎縮などが認められた。中枢神経系については，大脳皮質の層状壊死や海綿状変化，神経細胞の虚血性変化などの低酸素脳虚血が認められた。パーキンソン病関連としては，脳幹で黒質の色素細胞減少を認め，残存神

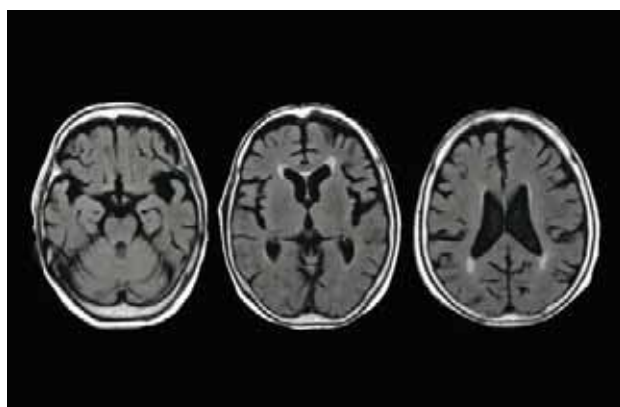


図1

頭部 MRI FLAIR 画像 (87歳) では，脳萎縮軽度で軽度の脳室周囲高信号を認めるのみであり，海馬萎縮も認められない。

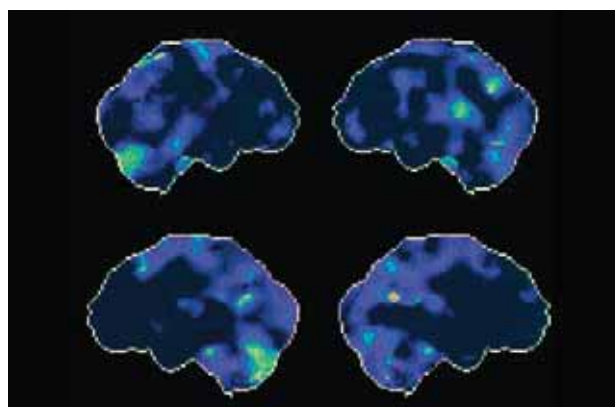


図2

HM-PAO SPECT 3D-SSP (コントロールの大脳平均値に対して有意な低下部位) (82歳時)：左上；右脳表，右上；左脳表，左下；右正中矢状断，右下；左正中矢状断。いずれも軽度ではあるが両側後頭葉を中心に脳血流低下を認める。

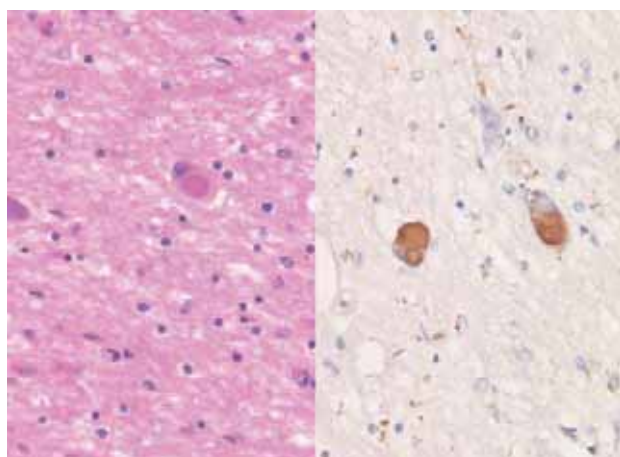


図3

黒質に認められた脳幹型レビー小体 (左 Hematoxyline-Eosine 染色, 右 α -synuclein 染色)

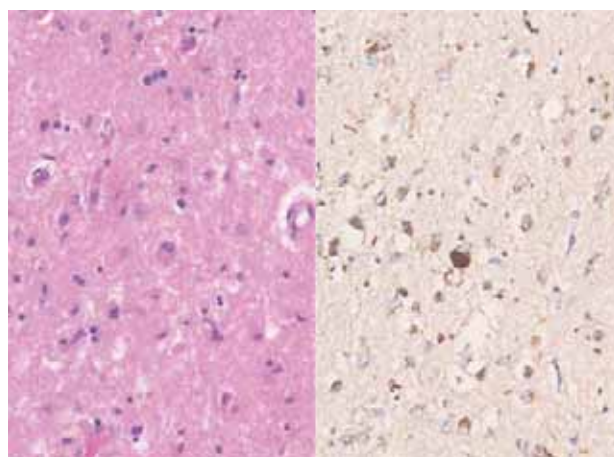


図4

帯状回に認められた大脳皮質型レビー小体 (左 Hematoxyline-Eosine 染色, 右 α -synuclein 染色)

経細胞内に HE 染色で脳幹型レビー小体を認め、 α -synuclein 染色でも陽性細胞が認められた。(図3) 大脳では帯状回・島回などの前頭葉, 扁桃体などの辺縁系に多数の皮質型レビー小体を認め, 側頭葉や中心後回等の皮質にも比較的多く認められた。(図4) これらは, α -synuclein 染色陽性でレビー小体型認知症の所見に一致した。大脳全体で神経原線維変化や老人班の増加は認められなかった。

考察: 本症例は, 高齢発症ではあるが, パーキンソン病 (以下 PD) の 4 徴候をみだし, 経過中に認知症, 幻覚, せん妄, 不穏, 不眠などの非運動症状を呈した症例である。本例では87歳時の心理検査で明らかな認知機能の低下を認めており, 正確な認知症発症時期は不明であるが, ADL 障害を勘案すると発症後数年を経たからの合併が想定され, 臨床経過からは認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia; PDD) に分類しうると考えられた。PD は, 病初期より高率に認知症が認められ病期の進行とともにその有病率は増加し, 最終的には80%程度の例で認知

症にまで至る可能性が指摘されている^{1,2)}。PDD における臨床像と診断基準, 病理像を含めたレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies; DLB) との関連については, Movement Disorder Society において, 以下の診断基準が示されている³⁾。認知機能障害をきたす他の疾患を除外した上で, 「PD の発症・診断確定後に出現, 進行増悪した日常生活に障害をきたすレベルの認知障害を示すもので, 変動する注意障害, 遂行機能障害, 視空間認知障害, 自由想起障害による記憶障害の 4 つの中核的な認知機能障害のうちで少なくとも 2 つの障害を伴うもの」が probable PDD と定義されている。PD から PDD へ進展する危険因子として, 高齢, 運動機能の重症度が高い (特に筋強剛, 姿勢反射障害, 歩行障害) などがあげられている。また注意機能障害が早期から目立つ例や REM 睡眠行動障害の合併例は, 認知機能障害の合併頻度が高いとする報告も見られる。いくつかの縦断的研究により, PD から PDD への進展は平均10年程度で起こり, 20年程度の調査期間においては, およそ 8 割が PDD に移行する

との報告もあり、DLBと比較するとPDDの有病率は10分の1程度であると想定されている⁴⁾。PDDとDLBの臨床像を比較する^{5,6)}と共通事項として実行機能障害と視覚性認知機能障害、変動する注意障害を中核とする認知機能障害が特徴的であり、しばしばアパシー、睡眠障害、不安障害、幻覚(特に幻視)を伴う。両者の違いは、臨床経過としてPDDがパーキンソニズムで発症し、後に認知機能障害が伴ってくるのに対して、DLBでは認知機能障害で発症し、運動機能障害の合併は20~50%程度とされている。認知機能障害はアルツハイマー型認知症と比較すると比較的軽度で、MRIでは、側頭葉内側面での萎縮が見られるが、これもアルツハイマー型認知症と比べると軽度であることが多い。機能画像であるSPECTやPETによる脳血流・脳代謝測定では、PDD、DLBともに後頭葉での低下が見られることが特徴の一つであり、biomarkerとしても注目されている。DLBの診断基準では、パーキンソニズムの発症1年以内の認知症発症はDLBと診断してよいとされている。病理学的には、臨床経過の記載がなければ両者の鑑別は不可能とされている。

PDに合併する幻覚や妄想の症状は、パーキンソン精神病 Parkinsonian psychosis と呼ばれ、幻覚症状が最も多く、特に人物や小動物などの幻視が多く認められる。最近のNINDS-NIMHによる診断基準によれば幻覚症状は42%、妄想4%、小症状45%の頻度であったと報告されている⁷⁾。これらの精神症状は薬剤起因性と内因性に大別されるが、前者が80%以上であると報告されており、抗PD薬によって生じることが多い。一方内因性の場合、DLBと同様に皮質下および皮質のドパミン作動系、セロトニン作動系、コリン作動系の機能異常や大脳皮質連合野や辺縁系の神経変性

による器質的变化に起因すると考えられている^{8,9)}。本例では、ドロキシドパ追加時期に一致して幻覚症状が発症しており、契機としては薬剤誘発性であるが、後述する病理所見を勘案するとこの時にすでに病理変化が始まっており、内因性要因が背景として存在したと考えられる。

PDにおける睡眠障害については、外来患者に関する統計では、睡眠障害はPD患者の約70%に、日中過眠も15%に認められる頻度の高い非運動症状であることが知られている¹⁰⁾。その病態は、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒などの睡眠の断片化が中心であり、PDの病理変化と治療薬の影響の両者が影響していると考えられている。また近年REM睡眠中の夢内容に一致した行動異常がREM睡眠行動異常症として注目されており、DLBも含めた α -シヌクレイノパチーの病前症状としても注目されている。本例では、詳細な検討は行っていないが、強い睡眠障害と幻覚の詳細を家族に伝えていた病歴等から睡眠障害にこれらの病状が加わっていた可能性が高いと考えられた¹¹⁾。

病理学的にPDDと共通とされるDLBは、本邦の小坂らを中心に1980年より提唱された概念であり、国際的には1996年のCDLBガイドラインで認知され、2003年のDLB/PDD国際ワークショップを経て2005年に改訂されている⁶⁾。この改訂版でDLBは、diffuse neocortical type, limbic or transitional type, brainstem typeの3つに分類されている。本例は、黒質に典型的な脳幹型レビー小体を認め、さらに大脳皮質に多数の α -synuclein陽性細胞がみられたことから、diffuse neocortical typeに分類される。レビー小体は、中枢および末梢の神経細胞に出現する円形・好酸性の細胞質封入体で、HE染色で中心部の芯(core)は濃く染まり周辺部の暈輪(halo)

は明るく見え、電子顕微鏡では、中心部に緻密物質、周囲に放射状の細線維が認められる。構成成分として、 α -シヌクレインとそれに結合するユビキチン・ニューロフィラメントタンパク質・ β -Bクリスタリンといったタンパク質から成ることが知られており、皮質型レビー小体はHE染色では同定が困難な場合もあるが、 α -シヌクレイン免疫染色により容易に同定される様になっている。近年パーキンソン病の進展様式について、Braakらにより α -シヌクレインの蓄積が嗅球・延髄から始まり、徐々に上行して中脳に至り、最終的には大脳皮質に達するという仮説 (Braakの仮説)

が提唱され、PDでは非運動症状が先行するという報告と一致する点で注目されている¹²⁾。一方、大脳皮質から脳幹への下降系を重視する意見もあり、今後の研究の進展が期待される。

ま と め

臨床診断は認知症を伴うパーキンソン病であった1例において病理学的検討を行い、レビー小体型認知症 diffuse neocortical type と診断した。近年の両者の臨床及び病理所見についてその異同を考察した。

参 考 文 献

- 1) Okada K, Kobayashi S, Tsunematsu T: Prevalence of Parkinson's disease in Izumo City, Japan. *Gerontology*. 36: 340-344, 1990.
- 2) Burn DJ: The treatment of cognitive impairment associated with Parkinson's Disease. *Brain Pathol* 20: 672-678, 2010.
- 3) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1689-1707, 2007.
- 4) Johansen KK, White LR, Sando SB, et al: Biomarkers: Parkinson disease with Dementia and Dementia with Lewy Bodies, *Parkinsonism Relat Disord* 16: 307-315, 2010.
- 5) Burn DJ: Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Opin Neurol*. 19: 572-579, 2006.
- 6) 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.
- 7) Fenelon G, Soulas T, et al: The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis; a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord* 25: 755-759, 2010.
- 8) 岡田和悟, 須山信夫, 白澤 明 ほか: パーキンソン病における薬剤誘発性幻覚に対するオンダンセトロン (5HT3 受容体拮抗剤) の効果. *神経治療学* 16: 647-651, 2000.
- 9) 丸山哲弘: 幻覚・妄想・興奮の原因とその対策. in 水野美邦, 近藤智義編, よくわかるパーキンソン病のすべて 改訂第2版, 2010, 永井書店, 大阪, pp 174-185.
- 10) Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K: A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 13: 895-899, 1998.
- 11) Nomura T, Inoue Y, Hogl B, et al: Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 65: 264-271, 2011.
- 12) Braak H, Del Tredici K, Lowe J, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24: 197-211, 2003.