〈症例報告〉

典型的なパーキンソン症状が約5年間先行した Dementia with Lewy Bodies の1剖検例

金藤 公人 宮下光太郎 緒方 絢
由谷 親夫 山脇 健盛 成富 博章

〈要 約〉 症例は76歳、男性。69歳時に安静時振戦で発症し徐々に易転倒性、寡動や固縮が加わったがL-Dopaの内服が奏功し、幻覚や認知機能の低下は明らかでなく、仕事に就いていた。74歳時に脱水、発熱による入院後、意欲や活動性、知的機能の低下が出現し幻視もみられるようになった。その後は比較的早い経過で痴呆が進行し、ほぼ寝たきりとなって、重症の肺炎などにより死亡した。頭部CT上、進行性の大脳萎縮が認められた。剖検上黒質や青斑核の色素細胞の脱落およびLewy小体の出現を認め、Meynert基底核でも神経細胞脱落とLewy小体がみられた。他に大脳皮質にもLewy小体が出現していることから、consensus guideline (Neurology, 1996)に基づきDementia with Lewy bodies (DLB)と病理診断した。一方、中等度の老人斑と少数の神経原線維変化がみられたが、アルツハイマー病の合併による痴呆の例とは言い難かった。本例は病理所見の定量性を重視した国際的診断基準に則り、神経細胞の変性、Lewy小体、老人斑、神経原線維変化の程度からDLBと病理診断し得たが、発症後約5年余りの期間に典型的なパーキンソン病と考えられる経過をとった点で貴重な症例と考え報告した。

Key words: パーキンソン病、痴呆、幻覚、レビー小体、アルツハイマー病

(日老医誌 2000; 37:999—1003)

はじめに

古くは、パーキンソン病（以下PD）に痴呆を合併することは稀であると考えられてきた。しかし、薬物療法の進歩などによりPD患者の生存期間が延長し、それに伴って痴呆を合併する例は増加した。最近ではPDにおける痴呆の頻度は約10～40%¹⁾におよぶと報告されている。剖検報告によれば、PDと確定診断された例の約55%が臨床上痴呆を呈し、このうちアルツハイマー病（以下AD）やレビー小体を伴う痴呆（以下DLB）の病理所見を示すことが少なくない²⁾という。このように、痴呆を呈するPD例の中には、実際にはDLBである例やPDにADが合併した例が混在しており、病理所見もDLBやADの像がオーバーラップして見られる場合が多いことから、その鑑別診断は容易ではない。そこで最近では、オーバーラップする病理所見を定量的に評価しようとする病理診断が提唱されている³⁾。

今回、我々は典型的なPD症状で発症し、数年間経過

した後に比較的急速に痴呆が進行した例を経験した。痴呆に伴って生々しい幻覚が認められたことなどから、臨床的にはDLBとするか、PDにADを合併したのか鑑別診断に苦慮したが、剖検の結果、上記の定量的な診断基準によりDLBと病理診断した。その臨床および病理所見について報告する。

症 例

患者は死亡時76歳、男性、元テレビ脚本家。主訴はパーキンソン症状と痴呆である。既往歴として72歳時より高血圧症、家族歴では、母に晩年、痴呆と幻覚があったが詳細は不明である。

臨床経過：1990年、69歳時より安静時振戦が出現。1993年頃より転びやすく動きも緩慢となり同年3月当院受診。寡動、四肢固縮、仮面様顔貌、小刻み歩行、安静時振戦および小字症を認めPDと診断した。症状は徐々に進行したが、しばらくはL-Dopaが有効であった。以後、1995年6月まで明らかな知能低下はなくYahr II度程度で経過した。この時点まで某文化センターにてシナリオ教室の講師を務め自ら脚本の書き方を教えていた。明かな認知機能障害や幻覚はなく外来通院に関しても定期的に受診し礼節も保たれていた。1995年7月脱水、発熱で入院した際に主に時間と場所に関する失見当識を一過性に認めた。しかし、一度は回復し、依頼の講演や原稿書

K. Kondo, K. Miyashita*, T. Yamawaki, H. Naritomi: 国立循環器病センター内科脳血管部門 (*現 神戸掖済会病院内科)

J. Ogata: 同 集団検診部

C. Yutani: 同 病理検査部

受付日: 2000. 6. 28, 採用日: 2000. 8. 29

第9回日本老年医学会近畿地方会推薦論文

Fig. 1 Brain CT findings showing progressive cortical atrophy between July, 31 1995 (left) and April 25, 1997 (right) without the other focal lesions. The right of figures means the patient's left.

Fig. 2 Photomicrograph of a pigmented neuron in the substantia nigra containing a Lewy body (arrow). Hematoxylin and eosin. $\times 376$

きを妻の介助によりこなしていた。同年10月頃より実在しない他人と議論を戦わせたり、死んだ母と話をするような幻覚がみられるようになった。同時に尿失禁、小声、意欲や知的機能の低下が目立つようになり、Yahr IV 度となった。この時点で就労不能となり、一人での外出は不能となった。同年12月入院時、minimal state examination は17/30で、『廊下にわしの知り合いがおるんや。ほらぎょうさん並んどるやろ。』など具体的内容の幻覚があり、傾眠傾向、上方注視制限もみられた。副作用を考慮し抗パーキンソン薬を減量したところ、動作緩慢や歩行障害が増悪したが、CT, MRI では異常を認めなかった (Fig. 1, left)。1997年4月には発熱、脱水で再入院。全身状態が悪化し、ほぼ寝たきりとなり、minimal state examination は施行できず。頭部CT上、大脳皮質の萎縮を認めるが他の局所性病変はみられなかった

(Fig. 1, right)。経鼻胃管からの投薬などにより介助歩行も一部可能となる程度に軽快し、他院へ転院した。しかし、同年7月肺炎を併発し、脱水、服薬不能でショック状態、悪性症候群 (creatinine kinase 1,559U/L) を呈して、当院へ転入院となった。転入直後に心肺停止を来し、一度は蘇生し得たが、急性呼吸促進症候群、血管内凝固症候群を併発して、1週間後に死亡した。全経過7.5年、痴呆出現より2年であった。

神経病理所見：

脳重は未固定で1,380g。大脳半球は左右対称で表在性病変なく、大脳と脳幹に中等度の萎縮を認めた。脳底部の動脈硬化は軽度で、断面にて中脳黒質と青斑核の高度脱色あり。他に右中前頭回、両側頭頂葉に各々直径1cm程の新鮮な出血性梗塞が見られた。この出血性梗塞は微小血管の血小板フィブリン塞栓によるもので死戦期の変化と考えられた。同様の病変が両小脳半球にもみられた。大脳皮質、特に側頭葉に spongiform change はなかった。

組織学的には黒質と青斑核の色素細胞の著明な脱落、gliosis と Lewy 小体を認めた。これはHE染色で eosin 好性の同心円状封入体で周囲に halo を有し (Fig. 2)、抗 ubiquitin 抗体 (biomedica 社, USA. 100倍希釈で反応) に陽性だった。また、Meynert 基底核に、中等度の神経細胞脱落、少数の Lewy 小体および Lewy-related neurites を認めた (Fig. 3)。DLB についての定量的病理診断である consensus guideline³⁾に従って検索したところ、図で示した側頭葉皮質を含め (Fig. 4)、いずれの大脳の切片にも皮質型 Lewy 小体 (Fig. 5) がみられ、Lewy body score は10で subtype としては neocortical に相当した。Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (以下 CERAD) の guideline^{4,5)}に従った

Fig. 3 Photomicrograph of a neuron in the basal nucleus of Meynert containing a Lewy body (arrow). Hematoxylin and eosin. $\times 376$

Fig. 5 Photomicrograph of a neuron containing a Lewy body (arrow) in the middle temporal gyrus. Anti-ubiquitin immunohistochemistry counterstained with hematoxylin. $\times 376$

Fig. 4 Distribution of Lewy bodies (dots) in the left superior (BA22) and middle (BA21) temporal gyrus at the plane of the amygdaloid and mamillary body in ubiquitin-stained section. Bar = 2mm. (drawn by Ogata J.)

ADに関する組織学的所見では、大脳皮質における老人斑の密度は中等度で、CERADのage-related plaque score¹⁾としてはADを示唆する所見だった。神経原線維変化は海馬では多数みられ、BraakらによるADにおける大脳皮質の神経原線維変化の重症度⁶⁾はstage IIに相当した。大脳半球のいずれの切片にもcerebral amyloid angiopathyがみられたが、cerebral amyloid angiopathy-related vasculopathy⁷⁾はなく、もちろんamyloid angiopathyに伴う出血や梗塞は見られなかった。

考 察

本例は、McKeithらによる定量的な神経病理学的診断基準³⁾に基づいてDLBと確定診断された。PDに明ら

かな痴呆を伴った場合、第一に考慮すべき疾患はDLBである。最近の欧米の研究によれば、DLBはADについて頻度の高い痴呆性疾患と報告されている。我が国でもDLBは剖検例の検討において、AD、脳血管性痴呆について多いことが確認されており、老年期の変性型痴呆の約20~30%と高い頻度を示すことが認識されている⁸⁾。そのような状況を反映して、近年、生前にDLBと臨床診断される例が増加し、ADをはじめとする他の痴呆疾患とDLBを比較検討した報告も多くなりつつある。一般にDLBではパーキンソン症状のうち振戦を欠くことが多く、痴呆症状の出現時期は症例によって異なっている。本例では最初の約5年間は典型的なPDの症状がみられ、しかもL-Dopaが奏功した。Byrneら⁹⁾は高齢発症のDLBにおいてパーキンソン症状が前駆した例を報告している。しかし、本例ほど臨床的に典型的なPDと考えられる時期が痴呆に先だって前駆した例はきわめて稀である。Consensus guidelineにおいても痴呆を呈する以前に主としてパーキンソン症状が12カ月以上にわたり持続した症例は、病理学的にはDLBだったとしても臨床診断としてはPD with dementiaとして差し支えないと考察で述べており³⁾、痴呆の見られないパーキンソン症状の先行する症例の臨床的鑑別診断の困難さが伺われる¹⁰⁾。また、DLBを支持する重要な所見となる幻覚は、高齢者では発熱や脱水などの全身状態の変調のもとに薬剤特に抗PD薬の血中濃度が変動することに起因して出現する可能性がある。いずれにしろ臨床症状のみから、DLBを診断することには慎重であるべきと考える¹¹⁾。

本例は、感染を契機として見当識障害を示し、一旦改

善した後に知的機能が比較的急速に増悪し、通常の社会生活はおろかコミュニケーションすら困難な状態となった。この認知機能障害パターンは、PDに起因する皮質下性痴呆とは明らかに異なる。さらに死亡までの2年間に生々しい幻覚がみられた点も特発性PDのみでは説明が困難である。Kosakaらはそうした症例の約75%がDLBで、ADの合併は25%ほどに過ぎないと述べている¹²⁾。Salmonらは、ADに類似した症状を合併したPDのうち剖検では1/4がDLBであり、種々の程度にAD病変を伴っていたと報告している¹³⁾。本例の頭部CTでは痴呆症状が前景にたった後の2年間に明瞭な大脳皮質の萎縮がみられるが、通常のPDと鑑別する上で重要な所見と思われる。

以上の点から本例を振り返るとDLBにほぼ合致したパーキンソン症状と認知機能障害を呈した例と考えられる。しかし、本例はBraakらによるADにおける大脳皮質の神経原線維変化の重症度⁶⁾ではstage II, CERADのage-related plaque score⁴⁾ではADを示唆する病理所見を呈していた。これらの所見から、本例はある程度はADの要素を合併しており、これが認知機能にも影響していたと考えられるが、本例の痴呆の重症度からすると単にADの合併とするには軽すぎると思われる。また、本例の死亡時年齢が76歳だったことを考慮すると、上記の基準におけるAD関連の変化は加齢による変化と考えても差し支えなく、ADによる認知機能障害の関与は低いと推察される。最近、神経病理学的検討において弧発性のPDとADの病理所見が程度の差こそあれ予想以上に合併する頻度が高いことから、弧発性のPDとADは同一の変性機転による病変分布の差異を見ているにすぎないとする説があり、PDとADの典型的な病理変化を両極とするスペクトルのなかで個々の症例を捉えるほうが理にかなうとする点で注目されている¹⁴⁾¹⁵⁾。DLBはそのスペクトルの丁度中間に位置する。Hansenらの提唱するLewy body variant of Alzheimer's disease¹⁶⁾は同スペクトルでADの極に近い場合と解釈できる。ただ、この仮説も提唱されて日が浅く種々の議論に耐える必要がある。今後の成りゆきを見守りたい。その際、重要視されるのは、ADにせよPDやDLBにせよ変性した神経細胞、老人斑や神経原線維変化、Lewy小体などの発現部位と定量的な見地から病理診断を下すことである。今回我々の症例は国際的な定量的病理学的評価法に基づきDLBと診断し得た貴重な症例と考え報告した。なお、最近抗 α -synuclein抗体によりLewy小体が特異的に免疫染色されることが明らかにされ、近い将来それも含めたより精度の高い病理学的診断基準が示されるこ

とが期待される¹⁷⁾。

謝辞：病理検索と助言をいただいた前国立循環器病センター病理検査部医長（現りんくう医療センター市立泉佐野病院検査科部長）今北正美先生に深謝する。本研究は椿神経疾患研究基金の一部助成を受けた。

文 献

- 1) Mayeux R, et al.: An estimate of prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 260—262.
- 2) Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P: Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 1980; 7: 329—335.
- 3) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, 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* 1996; 47: 1113—1124.
- 4) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al.: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 470—486.
- 5) Mirra SS, Hart MN, Terry RD: Making the diagnosis of Alzheimer's disease. a primer for practicing pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 132—144.
- 6) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239—259.
- 7) Mandybur T: Cerebral amyloid angiopathy: the vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986; 45: 79—90.
- 8) Kosaka K: Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237: 197—204.
- 9) Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Godwin-Austen RB: Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 709—717.
- 10) 服部信孝, 角野禎子, 高梨雅史, 森 秀生, 脇屋 緑, 白井俊一ほか: パーキンソニズムと痴呆を呈した80歳女性. *Neurological CPC*・73. *脳神経* 1999; 51: 541—550.
- 11) Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK, Jellinger K, Verny M, et al.: Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies. a clinicopathological study. *Arch Neurol* 1998; 55: 969—978.
- 12) Kosaka K: Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 456—463.
- 13) Salmon DP, Galasko D: "Dementia with Lewy Bodies" 1996, p99. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- 14) Brown DF, Dababo MA, Bigio EH, et al.: Neuropathological evidence that the Lewy body variant of Al-

- Alzheimer disease represents coexistence of Alzheimer disease and idiopathic Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 39—46
- 15) Perl DP, Olanow CW, Calne D: Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration. *Ann Neurol* 1998; 44 (Suppl 1): S19—S31.
- 16) Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al.: The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1—8.
- 17) McKeith IG, Perry EK, Perry RH for the Consortium on Dementia with Lewy Bodies: Report of the second dementia with Lewy body international workshop. diagnosis and treatment. *Neurology* 1999; 53: 902—905.

Abstract

An Autopsy Case of Dementia with Lewy Bodies Who Showed the Typical Parkinsonism in the Initial Five Years

Kimito Kondo*, Kotaro Miyashita, Jun Ogata*, Chikao Yutani*, Takemori Yamawaki and Hiroaki Naritomi

A 76-year-old man with parkinsonism and dementia was reported. He developed resting tremor at age 69 followed by hypokinesia, rigidity and small step gait. L-dopa ameliorated his symptoms with no hallucinations for the initial 5 years. His mental level did not decrease during that period. He was admitted to our hospital because of dehydration and fever at age 74. Subsequently, his cognitive function deteriorated, with visual hallucination. Serial brain CT studies displayed a progressive cerebral cortical atrophy without focal lesions. He died of respiratory distress syndrome and disseminated coagulopathy resulting from pneumonia, dehydration and syndrome malin. Postmortem examination revealed a marked bilateral loss of melanin-containing neurons with Lewy bodies in the substantia nigra and locus ceruleus. Lewy bodies were also in the basal nucleus of Meynert, with moderate neuronal cell loss. The distribution of Lewy bodies was widespread in the cerebral cortical areas, corresponding to the neocortical subtype according to the consensus guideline for the pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies. According to the criteria of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, the age-related plaque score in the present case suggested Alzheimer's disease, although cortical neurofibrillary changes corresponded to stage II by the criteria of Braak and Braak.

These pathological findings established the diagnosis of dementia with Lewy bodies from the quantitative and distributional viewpoints. Based on recent neuropathological evidence, a spectral theory, which presents idiopathic Alzheimer's disease and Parkinson's disease as the two extremes of a spectrum of neurodegeneration, has been proposed. Dementia with Lewy bodies is located in the middle of this spectrum. Pathological evaluation based on quantitative consensus guidelines is important to establish the diagnosis in patients with parkinsonism and dementia, since neuropathological changes of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies are often observed in a mixed manner in these patients.

Key words: *Parkinson's disease, dementia, hallucination, Alzheimer's disease, Lewy body*
(*Jpn J Geriatr* 2000; 37: 999—1003)

Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cardiovascular Center, Department of Preventive Medicine*, Department of Pathology* (at present, Department of Medicine, Kobe Ekisaikai Hospital®).