症例報告

初発から 17 年の経過を観察しえた孤発性パーキンソン病の 1 剖検例

秋本 高義¹⁾ 森田 昭彦¹⁾ 塩原 恵慈¹⁾ 原 誠¹⁾
 本間 琢²⁾ 辻村 隆介²⁾ 亀井 聡¹⁾

¹⁾ 日本大学医学部内科学系神経内科学分野

²⁾ 日本大学医学部病理学分野

An Autopsy Case of Sporadic Parkinson's Disease that Died of Pneumonia

Takayoshi AKIMOTO¹⁾, Akihiko MORITA¹⁾, Keiji SHIOBARA¹⁾, Makoto HARA¹⁾,
 Taku HOMMA²⁾, Ryusuke TSUJIMURA²⁾ and Satoshi KAMEI¹⁾

¹⁾ Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

²⁾ Department of Pathology, Nihon University School of Medicine

Herein, we report an autopsy case of sporadic Parkinson's disease (PD). An 80-year-old woman was noted to have right hemi-tremor when she was 63 years old, and was diagnosed with PD at 66 years of age. In the interim, she experienced visual hallucinations and bone fractures twice because of falls. Her general cognition was normal. She was admitted to our hospital because of dyspnea. Although she was treated with antimicrobial agents, death ensued. Upon autopsy, diffuse alveolar damage was evident and was considered to be the cause of death. Macroscopic examination of the brain revealed that the substantia nigra and locus coeruleus were pale. Upon histological examination, accumulation of alpha-synuclein was observed in the substantia nigra, locus coeruleus, the dorsal nuclei of the vagus, and other neuronal tissues.

Key words: Parkinson disease, Lewy body
 パーキンソン病, レビー小体

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2017; 76 (4-5): 209-213)

要旨 80 歳女性の孤発性 Parkinson 病 (PD) の 1 剖検例を報告する。63 歳時に右下肢から右上肢へと進展する振戦を呈し PD と診断された。初発から 17 年、嚥下性肺炎で死亡した。経過中に幻視を認めたが、認知機能障害は明らかでなかった。病理学的にびまん性肺胞障害があり死因と考えられた。神経病理学的に黒質、青斑核、迷走神経背側核に神経細胞脱落と gliosis, Lewy 小体 (LB) を認めた。LB は大脳新皮質にも散在し、Braak stage 6 の LB 病理の広がりをもつ PD であった。

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) は 1817 年に James Parkinson が「An Essay on Shaking Palsy」に初めて著した神経変性疾患である¹⁾。振戦や無動、固縮、姿勢反射障害などの運動障害を呈する疾患であり、James Parkinson による初報告から現在まで約 200 年にわたり研究されている。前述の運動障害以外にも、PD では嚥下障害やうつ、幻覚など様々な非運動症状についても注目されており、病理学的に様々な考察が加えられている。

今回、我々は運動症状発症から死亡にいたる経過を観察しえた PD の 1 剖検症例を経験したので、その臨床・病理像を報告する。

I. 症例提示

＜症例＞ 初診時 66 歳女性

主訴：右上下肢の動かしづらさ

既往歴：骨粗鬆症、脂質異常症、変形性脊椎症

家族歴：父が直腸癌で、母が心筋梗塞で死亡。血族結婚および類症はなし。

内服薬：トコフェロール、メコバラミン、アルファカルシドール、シンバスタチン

生活歴：元美容師。飲酒、喫煙ともになし。

現病歴：1997 年 (63 歳時) から右下肢にふるえを自覚するようになった。この数年前から便秘症を自覚していた。初発から 3 年後には、ふるえは右上肢にも自覚されるようになり、さらに右上下肢が動かしづらくなったため神経内科を初診し精査のために入院となった。

入院時現症：身長 154 cm、体重 41.6 kg。意識清明、

受付：2016 年 8 月 30 日、受理：2016 年 12 月 15 日

本論文の要旨は、第 412 回院内 CPC (2016 年 3 月、臨床第 1 講堂) にて発表された。

血圧 120/76 mmHg, 脈拍 72 回/分・整, 体温 36.2℃. 一般身体所見に異常なし. 脳神経系や感覚系に異常なく, Manual Muscle Test (MMT) で右腸腰筋に 5- の筋力低下と, 右上下肢の安静時振戦, 両側肘伸展時に右側優位の軽度の歯車様筋強剛と右下肢に軽度の痙縮, 両側の膝蓋腱反射とアキレス腱反射の軽度亢進, 歩行時に右側で arm swing の不良を認めた. 長谷川式簡易認知症評価スケール改訂版 (HDS-R) は 29/30 点で, 遅延再生で減点をみた.

検査所見: 血算・生化学検査に異常なく, 梅毒, HIV 抗体は陰性であった. 甲状腺機能は正常であった. 12 誘導心電図, 胸腹部レントゲンに異常を認めなかった. 頭部 MRI では, 脳萎縮なく, 脳血管性パーキンソニズムを示唆する慢性虚血性変化も認めなかった. 胸腹部単純 CT では, 悪性腫瘍を示唆する所見を認めなかった.

入院後経過 (Fig. 1): 右上下肢の安静時振戦に対し, レボドパ/ベンゼラシド 250 mg/日とアマンタジン 100 mg/日を開始したところ軽快し, パーキンソン病 (Hoehn-Yahr (HY) stage II) に伴う振戦と診断された. また, 右腸腰筋の筋力低下, 右下肢の痙性, 両下肢深部腱反射は既往にある変形性脊椎症によるものと考えられた. 運動症状発症から 4 年, 安静時振戦は左上肢にも出現するようになり, 姿勢反射障害がみられるようになった. 発症 9 年, 歩行に介助を要する状態となり, 発症 10 年秋頃から「何かが動いている, 物が覆いかぶさってくる」といった幻視を訴えるようになった. 同時期の HDS-R は 29/30 点であった. 幻視はベルゴリドをロピニロールに

変更することで消失したが, すくみ足が増悪した. 発症 11 年, 転倒して外傷性クモ膜下出血と左橈骨骨折を来したために近医に入院した. 退院後, 「虫や黄色い輪が見える」という幻視を一時的に自覚した. 発症 12 年, 前傾姿勢が目立つようになり, 歩行困難が増悪した. 発症 13 年, 再度の転倒により腰椎圧迫骨折を起こしたため当院整形外科に入院し, 退院後より車いすでの生活となった. その後, ロピニロールを増量するも運動症状に改善なく, ジスキネジアが出現し, 「人が来る, おばけがいる」といった幻視も出現するようになったため, ロピニロールを減量した. ジスキネジア, 幻覚は一時消失したが, 発症 15 年目には嚥下困難感とジスキネジアが出現した. 発症 16 年の HDS-R は 26/30 点であった. また, 発症 17 年には幻視が再度出現したため, ロピニロールをロチゴチンに変更した.

同年秋頃, 呼吸困難を来して当院に入院となった. 嚥下性肺炎の診断で抗菌薬による治療を行ったが, 入院 5 日目に呼吸不全で死亡した. なお, 経過中に排尿障害は認めなかった. また, パーキンソニズムを誘発する薬剤の使用はなかった.

一般病理所見: 肺は左 480 g, 右 600 g と重量を増しており, 左胸腔に 100 ml, 右胸腔に 300 ml の黄色透明な胸水がそれぞれ貯留していた. 組織学的には, 肺うっ血と硝子膜形成, 炎症細胞浸潤, 軽度の器質化を起こしており, びまん性肺胞障害の状態にあった. その他, 大動脈には高度の動脈硬化性変化, 腎臓には良性腎硬化症, また, 膵臓や脾臓など実質臓器においても細動脈硬

Fig. 1 Clinical course of the patient.

HY stage: Hoehn-Yahr stage, HDS-R: revised Hasegawa's dementia scale

化が認められた。心臓は、重量 350 g, 左室壁厚 1.0 cm, 右室壁厚 0.4 cm で、若干の右室壁肥厚が認められた。なお、冠動脈には目立った異常はなく、心筋梗塞は認められなかった。

神経病理学的所見：脳重量は 1,065 g。肉眼的に、外観上、軽度の前頭葉萎縮を認めた。剖面上、大脳および小脳に目立った変化を認めなかった。しかし、中脳黒質、橋青斑核において高度の色素脱失を認めた (Fig. 2A, 2B, 2C)。組織学的には、中脳黒質、橋青斑核のみならず、

Fig. 2 Macroscopic findings of right cerebral hemisphere, mid-brain and pons.

A: The cerebral cortices and white matter revealed no significant changes.

B, C: Moderate discoloration of the substantia nigra (black arrow) and locus coeruleus (black arrow head) were observed.

迷走神経背側核においても、神経細胞脱落とグリオシスを認めた。また、これら領域には、リン酸化 α シヌクレイン染色 (pASyn) 陽性を示す脳幹型 Lewy 小体 (brainstem type Lewy body) と Lewy neuritis (LN) を認めた (Fig. 3A, 3B)。pASyn 陽性を示す Lewy body (LB) および LN は、扁桃核、海馬傍回といった側頭葉内側域や視床下部、前帯状回皮質、さらには、中心前回を含む前頭葉皮質、側頭葉皮質および頭頂葉皮質にも認めた。その他、海馬 CA2-3 において pASyn 陽性 LN が、経内嗅領皮質において軽度的大海綿状変化が見られた。その他、pASyn 陽性構造物は、脊髄中間外側核、心臓 (末梢神経束)、副腎髄質、また、下垂体後葉 (Fig. 3C) にも観察された。なお、神経原線維変化は内嗅領皮質、経内嗅領皮質にわずかに認める程度、老人斑および嗜銀顆粒は明らかでなく、老年性変化は軽微であった。神経病理学的に、Braak Stage 6 の LB 病理²⁾ を見る PD と考えられた。なお、tufted astrocyte, glial cytoplasmic inclusion などは本症例では認められなかった。

Ⅱ. 考 察

本症例は、初診時に寡動と右半身の振戦、両上肢の筋強剛を認め、孤発性 PD (HY stage II) の臨床診断であった。PD においては便秘症を初めとする非運動症状が運動症状に先行することが知られているが、病理学的にその原因病巣として消化管筋間神経叢への pASyn 蓄積が考えられている³⁾。本症例においても便秘症が運動症状に先行しており、初診時の数年前から消化管に pASyn の蓄積が生じていたことが想定される。また、臨床・病理学的には LB 病理の広がりから Braak stage 4 の状態から

Fig. 3 Microscopic findings of substantia nigra (A, B) and posterior pituitary gland (C).

A: The structure containing an eosinophilic core with halo, Lewy body (white arrow), was seen in a pigmented neuron. Hematoxylin-eosin staining.

B: A phosphorylated alpha-synuclein-positive Lewy body (black arrow) and Lewy neuritis (black arrow head) were seen.

C: Phosphorylated alpha-synuclein-positive neuronal processes in the posterior pituitary gland (black striped arrow).

symptomatic phase とされるが²⁾、初診時の本例はこの状態であったと考えられる。

病初期の L-Dopa への反応性は良好であり、それ以降、2006 年夏まで（投薬開始から約 6 年）は、HY stage III に維持され、目立った副作用もなかった。10 年以上の長期にわたって L-Dopa に対する反応性が良好であり外来通院できていたこと、認知機能低下がみられなかったことなどは、臨床的に他の PD 類縁疾患よりも PD であることを支持していると考えられた⁵⁾。

PD の経過中に出現する幻覚の中では幻視が最も多く、全経過中約 40% の患者にみられ⁶⁾、加齢や認知機能低下の他、感染症、脱水、抗パーキンソン薬を含めた中枢神経系に作用する薬剤の使用が危険因子と考えられている⁷⁾。Fenelon らの検討では、幻覚は「何かがいる感覚」、「動物などが通り過ぎる感覚（ネズミ、猫、犬など）」、「錯覚（枝が猫に見える）」の 3 種類に分けられるという⁶⁾。本症例にみられた幻覚は 2007 年頃、運動症状が出現してから約 10 年の経過で出現している。1 回目はベルゴリドを増量中に、2 回目は骨折の治療後、3 回目はロピニロールの増量中に幻覚を呈しており、全身状態の不良やドパミンアゴニストの過量が本症例にみられた幻覚の背景因子として考えられた。なお、幻視と関連する病態として、病理学的に側頭葉における LB 密度が幻視出現に関連することが報告されているが⁸⁾、経過中に幻視を来した本例でも多数の LB および LN が扁桃体、海馬傍回に出現をしており、既報で指摘されているように、本例においても幻視が側頭葉における pASyn 病変と少なからず関連しているのかもしれない。

本症例では、経過中に 2 回の転倒と 1 回の骨折を起こしている。20 年にわたって、136 例の PD 患者を追跡調査した Sydney multicenter study によると、87% で転倒、37% で骨折の経験があったという⁹⁾。本例でも 2 度の転倒を経験しており、その後、HY stage V の状態に至った。PD の長期経過例においては、転倒に関しても注意をする必要がある。

PD による嚥下障害は、罹病から 15 年で半数以上に出現する⁹⁾。さらに、誤嚥を契機に発症する肺炎は、本疾患の死因としてもっとも多く¹⁰⁾、注意すべき病態である。嚥下障害の原因として、錐体外路症状の増悪に伴い頸部が後屈し、咽頭や食道入口部が狭小化すること、食物の口腔内保持や舌による少量ずつの送り込みが困難になること、咽頭での嚥下反射の開始が遅延することなどの病態の複合が指摘されている¹¹⁾。現在、嚥下障害に対する介入として、リハビリテーションや姿勢の矯正などが有効な方法として行われている¹¹⁾。しかしながら、本例でも経過約 15 年で嚥下障害が増強し、全経過 17 年で、最終的に嚥下性肺炎により死亡している。本症例の経験からも、嚥下障害に対する適切な対処が重要であることが再認識された。

LB は 1912 年に Lewy が無名質の細胞内に好酸性の封入体を報告したのが始まりであり¹²⁾、現在では、PD の代表的な神経病理学的所見として扱われている。ヘマトキシリンエオジン染色では、LB は好酸性の中心部 (core) に白色の暈 (Halo) を伴う封入体として観察され、この封入体は免疫組織学化学的にはユビキチン¹³⁾ や pASyn 陽性¹⁴⁾ を示す。Braak らは孤発性 PD において、LB は消化管筋間神経叢から迷走神経背側核に進展し、その後、橋、中脳、大脳辺縁系へと広がるという仮説を提唱し²⁾、また、Beach らは、LB は嗅球から脳幹、大脳辺縁系へと広がると報告している¹⁵⁾。一方、小阪らは認知症と精神症状を主体とし、脳幹と大脳皮質に広範に LB が存在するびまん性 Lewy 小体病という疾患概念を提唱し¹⁶⁾、現在ではレビー小体型認知症として広く知られるようになった¹⁷⁾。本症例の発症 16 年目に施行された HDS-R は 26/30 点であり、初回入院時（発症 3 年目：29/30）と比較し顕著な低下はなく、妄想や一過性の意識障害などは認めなかった。進行性核上性麻痺や多系統萎縮症も初期に L-Dopa 反応性を示す例もあるが¹⁸⁾、本症例では LB および LN が存在すること、また、進行性核上性麻痺で認められる tufted astrocyte、多系統萎縮症で認められる glial cytoplasmic inclusion がないことを確認することで、病理学的に PD と診断し得た。本症例では、前頭葉皮質、側頭葉皮質、頭頂葉皮質、前帯状回皮質に軽度ながらも LB 病変の広がりが認められた。その他、本例では下垂体後葉や心臓前壁末梢神経束、副腎髄質にも α シヌクレインの蓄積を認めていたが、これらの所見も PD として矛盾のない LB 病変の広がりである。特に、下垂体後葉における α シヌクレインの蓄積は PD を主とする LB 関連疾患では非 LB 関連疾患より有意に高率に見られたとの報告があるが¹⁹⁾、本症例においてもそれに矛盾しないものであった。その他、本症例では、経内嗅領皮質に軽度の海綿状変化、海馬 CA2/3 にやや多数の pASyn 陽性突起が観察されている。認知症を伴う PD (PD with dementia) に、経内嗅領皮質の海綿状変化、海馬 CA2/3 の pASyn 陽性突起を伴う一群があることが報告されている²⁰⁾。本症例では、軽度 HDS-R の低下が認められてはいたが、臨床的に明らかな認知症は指摘されてはなかった。病理学的に経内嗅領皮質の海綿状変化、海馬 CA2/3 の pASyn 陽性突起が軽かったことは、臨床的に本症例の認知機能の経過を示唆させるものと考えられた。これらの神経病理学的変化が、PD の認知機能と関連性をもつものであるのか、さらに多数症例での検討が必要である。

初診より比較的典型的な経過をたどった PD の 1 例を報告した。PD の経過は長期にわたるため、今日においては全経過を観察できないことが大半である。PD の病理学的変化及びその意味については不明なことも多い。本症例は、発症からの臨床症状の推移を追うことがで

き，かつ病理解剖により疾患の病理学的検討をし得た貴重な一例であった。

文 献

- 1) Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2002; **14**: 223–236.
- 2) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; **24**: 197–211.
- 3) Adler CH, Beach TG: Neuropathological basis of nonmotor manifestations of parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2016; **31**: 1114–1119.
- 4) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 181–184.
- 5) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 181–184.
- 6) Fenelon G, Mahieux F, Huon R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain: A Journal of Neurology* 2000; **123**: 733–745.
- 7) Poewe W. When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate. *Practical Neurology* 2008; **8**: 238–241.
- 8) Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain: Journal of Neurology* 2002; **125**: 391–403.
- 9) Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multi-center study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 2008; **23**: 837–844.
- 10) Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, et al. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; **103**: 7–11.
- 11) 山本 敏. 【神経変性疾患の摂食・嚥下障害とコミュニケーション障害へのアプローチ】パーキンソン病の摂食・嚥下障害とその治療. *コミュニケーション障害学*. 2013; **30**: 84–88.
- 12) Lewy FH. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. Lewandowsky's Handbuch der Neurologie, 3. Band: Spez. Neurologie II. Springer, Berlin. 1912; 920–933.
- 13) Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, et al. Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol* 1988; **75**: 345–353.
- 14) Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998; **152**: 879–884.
- 15) Beach TG, Adler CH, Lue L, et al. Unified staging system for lewy body disorders: Correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica* 2009; **117**: 613–634.
- 16) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol* 1984; **3**: 185–192.
- 17) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編：認知症疾患治療ガイドライン 2010, 医学書院, 東京, 2010; 295–302.
- 18) 樽野 陽, 高橋 良：【パーキンソン病患者への対応】パーキンソン病の疫学と診断. *老年精神医学雑誌* 2014; **25**: 1199–1208.
- 19) Homma T, Mochizuki Y, Mizutani T. Phosphorylated alpha-synuclein immunoreactivity in the posterior pituitary lobe. *Neuropathology* 2012; **32**: 385–389.
- 20) Homma T, Mochizuki Y, Takahashi K, et al. Medial temporal regional argyrophilic grain as a possible important factor affecting dementia in parkinson's disease. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology* 2015; **35**: 441–451.