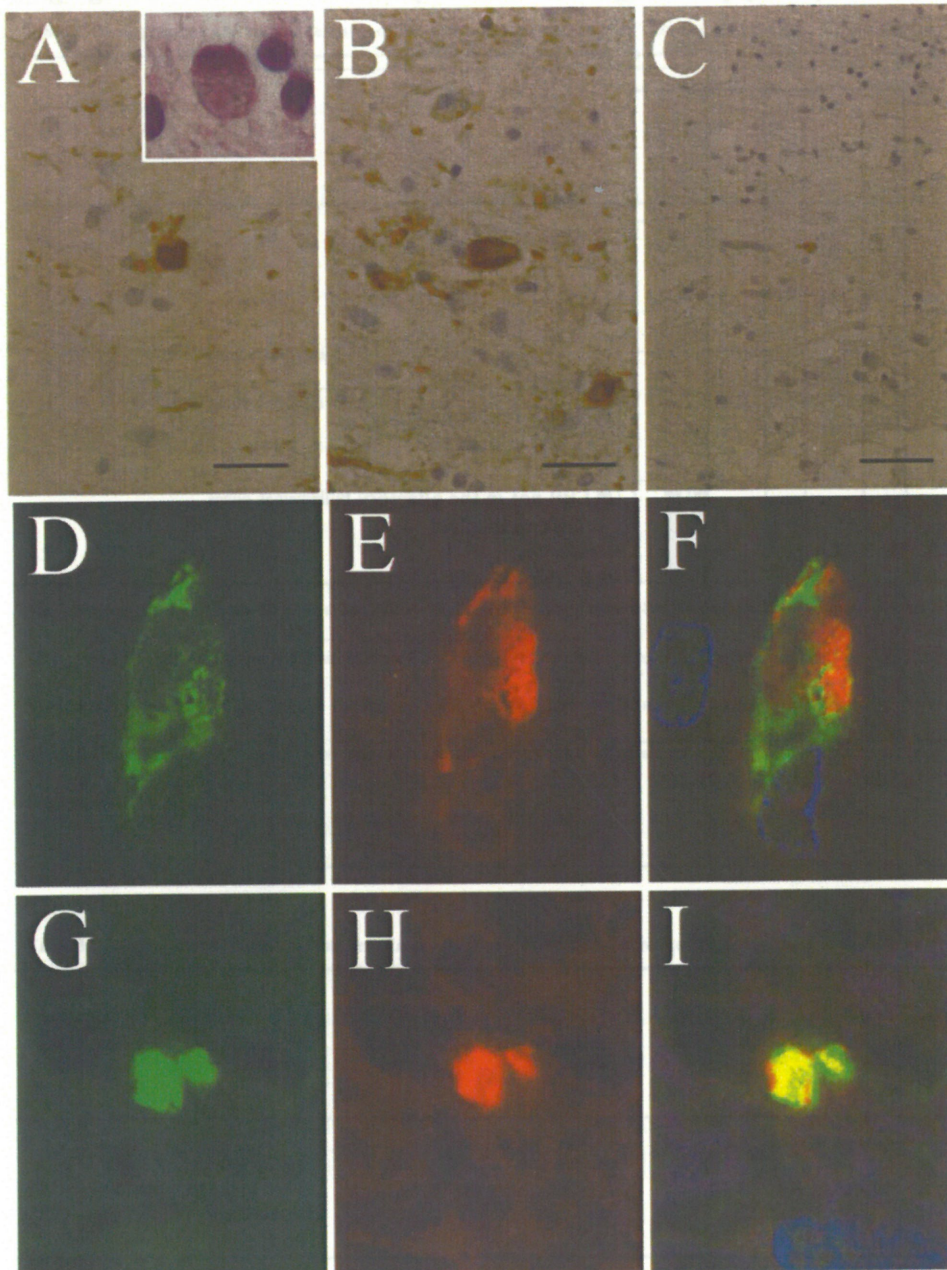


Fig. 2. Immunocytochemical studies of olfactory bulb (A-I = Case 3).



(A) Anti- phosphorylated alpha-synuclein (psyn#64) antibody- immunoreactive intraneuronal aggregates, dots and neurites in the anterior olfactory nucleus. (bar = 25µm). The inlet: Lewy body in the olfactory bulb (H. E. stain).

(B) Anti- phosphorylated tau antibody (AT8) immunoreactive neurons and neuropil threads in the same region. (bar = 25µm)

(C) Rare amyloid β immunoreactive structure in the same region. (bar = 50µm)

(D-I) Double-immunofluorescence confocal microscopy of the epitopes of anti- phosphorylated α -synuclein antibody (psyn #64) & phosphorylated tau (AP422) in case 1, showing segregated accumulation in a perikarya (D-F) and overlapped existence in cell processes (G-I).

(D, G) the epitope of psyn #64 appears green; (Alexa 488: E, H), the epitope of AP422 appears red (Alexa 546: E, H), and the overlap of both the epitopes appears yellow. The blue fluorescence (Duffy) represents nuclei.

家族性パーキンソン病としての SCA2 の、臨床・病理学的検討

分担研究者：齊藤 祐子 東京都老人医療センター・剖検病理科（高齢者ブレインバンク担当）

研究協力者：○崎山 快夫 東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク
四茂野 はるみ 独立行政法人国立病院機構東京病院 神経内科
栗崎 博司 独立行政法人国立病院機構東京病院 神経内科
村山 繁雄 東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク

研究要旨

SCA2 家系の一員で、パーキンソン症状が前景にたち、経過中 MIBG 心筋シンチの取り込み低下を認めた死亡時 75 歳男性例の臨床病理画像連関を報告した。SCA2 は、中国における家族性 Parkinson 病の原因として最も頻度が高いと報告されているが、本邦においても同様の表現型をとりうる事が確認された。MIBG 心筋シンチはレビー小体病変の合併によるものであった。本例は、パーキンソン病の表現型をとった SCA2 として、世界初剖検例である。

A. 研究目的

パーキンソン症状が前景にたち、経過中 MIBG 心筋シンチの取り込み低下を認めた、遺伝性脊髄小脳変性症 2 型(SCA2)剖検例について、免疫組織化学を含めた臨床病理画像連関を検討した。

B. 研究方法

脳脊髄の 20% 中性ホルマリン 14 日間固定パラフィン包埋切片及び左室前壁の酸性ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、一般染色、高感度鍍銀染色(Gallyas-Braak および改良メセナミン銀染色)、各種抗体(抗リン酸化タウ、ユビキチン、アミロイドβ 蛋白抗体)に加え、抗リン酸化αシヌクレイン抗体、伸長ポリグルタミンに対する抗体 (1C2)、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体(SMI31)、抗タイロシンヒドロキシラーゼ抗体(TH)を用いた免疫組織化学を行い、臨床画像所見を含め検討した。

(倫理面への配慮)

生前のビデオ撮影に際して本人より同意を得た。剖検に際し遺族より承諾書を得た。完全匿名化の元に報告した。

C. 研究結果

症例は死亡時 75 歳男性。本人がいとこ婚で母親、長男が SCA2 と遺伝子診断。50 歳平衡感覚不良で発症。当初パーキンソン病と診断されたが抗パ剤の効果は一時的で 55 歳 SCA2 と遺伝子診断。SCA2 遺伝子の CAG リピート数は 22/38, 40 のヘテロ接合体であった。65 歳当院初診。パーキンソン症状、軽度の小脳失調に加え緩徐眼球運動を指摘。以後認知機能低下、排尿障害出現。67 歳橋被蓋出血にて、昏睡状態続き 75 歳肺炎で死亡。経過中施行した MRI では、脳幹底部にプロトン強調画像で十字サインを伴う明瞭な萎縮を認め、第四脳室の拡大、中小脳脚に強い小脳萎縮、線条体の軽度萎縮、前頭葉白質の淡い T2 高信号を伴う萎縮、I¹²³-IMP 脳血流 SPECT では、前頭葉、小脳の血流低下、

MIBG 心筋シンチでは H/M 比早期 1.57、後期 1.43 と心筋の取り込み低下を認めた。神経伝導速度検査では、腓腹神経の感覚伝導速度が 38m/sec と低下を認めた。

神経病理学的に脳重量は 1150g、肉眼的には左橋被蓋部の陳旧性脳出血、橋底部の著明な萎縮、下オリブ核の不明瞭化、青斑核・黒質の脱色素、小脳萎縮、中小脳脚の選択的萎縮、前頭葉弓隆部の皮質萎縮を認めた。組織学的には脊髄では後索、脊髄小脳路、皮質脊髄路、オリブ脊髄路、脊髄オリブ路に変性を認め、前角、クラーク柱の細胞脱落とグリオーシスを伴い残存細胞に 1C2 陽性細胞質内封入体を認めた。オリブ-橋-小脳路ではオリブ核の右腹側優位のグリオーシス、橋底部の萎縮と橋核への 1C2 陽性神経細胞核内封入体の出現、小脳プルキンエ細胞の高度脱落、分子層・顆粒層の神経細胞脱落と小脳歯状核の 1C2 陽性神経細胞質内封入体の出現を認めた。黒質線条体系では、中脳黒質に高度の神経細胞脱落を認め、被殻・淡蒼球のグリオーシスは比較的軽度であった。黒質には抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (Psyn) 陽性の神経突起は認めるものの、レビー小体や Psyn 陽性神経細胞質内封入体の出現は認めず、SCA2 による変化と考えられた。また、青斑核、迷走神経背側運動核、脊髄中間外側核にレビー小体を認め、左心室前壁末梢無髄神経束の一部に Psyn 陽性の腫大した神経突起を認め、同神経束での SMI31, TH 陽性神経線維数は減少していた。副腎皮質の神経束に Psyn 陽性所見を認めた。また、大脳皮質は辺縁系に少数のレビー小体病変を伴っていた。

D. 考察

本例は SCA2 家系の一員で本人も SCA2 と遺伝子診断されており、臨床的には明らかなパーキンソン症状を認め小脳症状は軽微であった。病理学的 SCA2 に矛盾しない多系統変性を認め、伸長ポリグルタミンに対する抗体 (1C2) に陽性となる核内封入体は橋核のみに認め、1C2 陽性神経細胞質内封入体は変性のある部位に出現し

神経変性を反映している可能性があると考えられた。レビー小体病理の合併も認め、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (Psyn) 免疫染色での陽性所見を左室前壁・副腎の末梢神経、脳幹、辺縁系に確認した。黒質には高度の変性を認めパーキンソン症状はこれで説明可能と考えられた。黒質の Psyn 陽性所見はわずかでレビー小体も認めていないが黒質変性が高度であるため、神経変性へのレビー小体病理の関与は判断できなかった。Gwinn-Hardy K⁽¹⁾ らは、中国人の家族性パーキンソン病の臨床像を呈した SCA2 の 1 家系を報告しており、振戦、無動、筋強剛、姿勢保持障害など典型的なパーキンソン病の臨床像を呈し、症状の左右差が見られ、L-DOPA が有効、1 例で MRI での小脳萎縮があったと記載している。Lu CS ら⁽²⁾ は、台湾の家族性パーキンソン病の前向き研究で 41 家系の、約 10% に SCA2 遺伝子の CAG リピート伸長を認め、CAG リピート数の少ない特徴があったと報告している。日本でも、家族性パーキンソン病の鑑別診断として、SCA2 を念頭に置くことが重要と考えられる。

左心室前壁末梢神経の免疫組織化学では、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体陽性神経線維、抗 tyrosine hydroxylase 抗体免疫染色陽性神経線維ともに減少を認め、そこにはリン酸化 α シヌクレイン陽性神経突起を認めており、MIBG 心筋シンチの取り込み低下はレビー小体病理に対応していると考えられた。Orimo ら⁽³⁾ は、多系統萎縮症 15 例の心筋末梢神経の病理の報告の中で、無髄交感神経の高度脱落を認めた症例ではレビー小体病理を合併していたとしており、パーキンソン病の診断には MIBG 心筋シンチ単独ではなく他の modality による確認が必要であると考えられた。

E. 結論

家族性パーキンソン病の鑑別に SCA2 を念頭に置く必要がある。

我々が検索し得た限り SCA2 に Lewy 小体を合併を認めた報告は無いが、高齢者に偶然合併

したと考えてよいか SCA2 に合併が多いのか、
症例の系統的蓄積が必要である。

[参考文献]

1. Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000;55:800-805.
2. Lu CS, Wu Chou YH, Kuo PC, Chang HC, Weng YH. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol* 2004;61:35-38.
3. Orimo S, Kanazawa T, Nakamura A, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve can occur in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;113:81-86.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 四茂野はるみ、崎山快夫、村山繁雄、蛇澤晶、栗崎博司： 家族性パーキンソン病としての SCA2 の臨床・病理学的検討，日本神経学会第 180 回関東甲信越地方会，2007 年 3 月 3 日、東京
2. 崎山快夫、齊藤祐子...：パーキンソン症状が前景にたった SCA2 の一剖検例。第/回関東臨床神経病理懇話会、2007 年 3 月 17 日、東京、www.knp.gr.jp

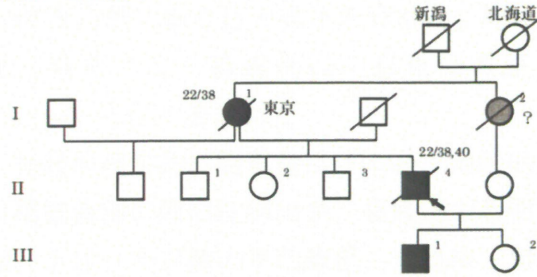
知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

図1. 家系図



I-1 30年以上前から寝たきりで入院、97/05/29 診察時、意識障害、仮面様顔貌でMyerson徴候、眼振なく眼球運動はほぼ正常、四肢筋トーン亢進（筋強剛あるいはGegenhalten）、静止時振戦はないが上肢挙上で振戦、四肢腱反射現弱、原始反射が見られ、CTで橋・小脳萎縮

II-4 本症例

III-1 10歳ころから歩行障害、高校から車椅子、25歳ころから経管栄養・気管切開、B神経内科クリニックでSCA2の遺伝子診断

図2. 66歳時頭部MRI

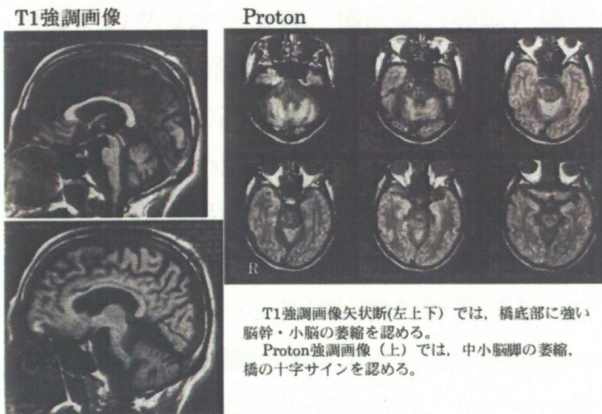


図3. MIBG心筋シンチ(75歳時)

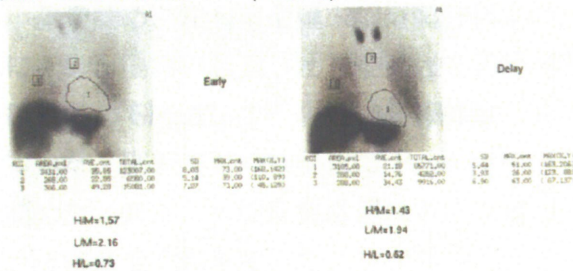


図4. 肉眼的所見 (固定後)

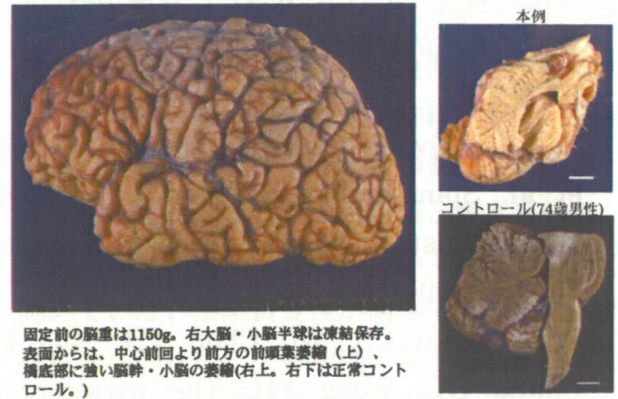


図5. 肉眼的所見 (脳幹軸状断)

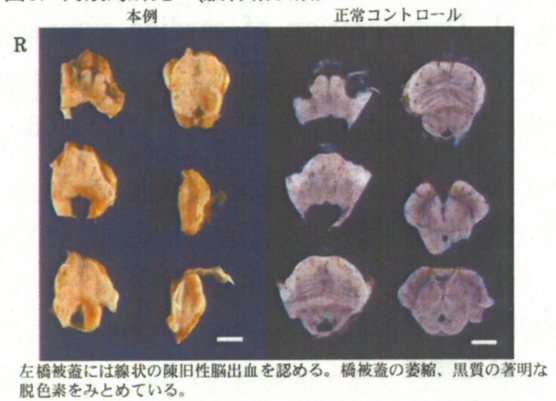


図6. 肉眼的所見 (小脳矢状断)

小脳虫部に強い萎縮を認める。

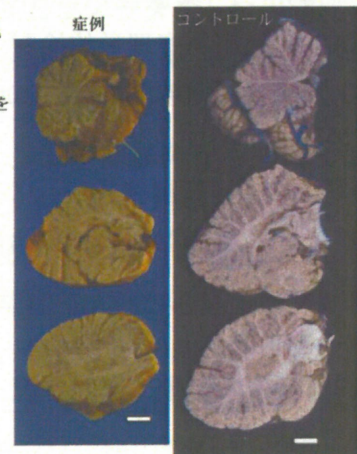
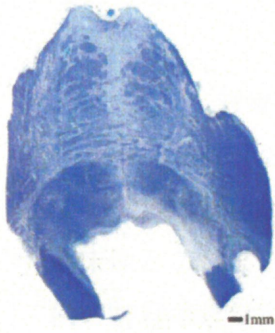
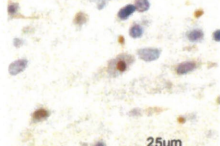


図8. 橋底部、中小脳脚の変性と左被蓋の陳旧性脳出血



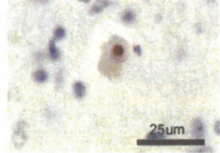
橋底部の神経細胞核内封入体

抗ユビキチン抗体



25um

伸長ポリリブタンミンに対する抗体 (1C2)

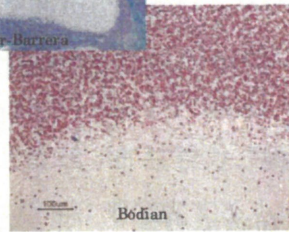


25um

図9. 小脳Purkinje細胞の高度脱落 (左上) と Empty Basketの多発 (左下)

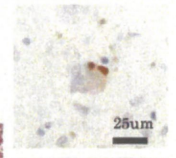


Klüver-Barrera

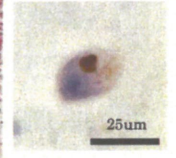


Bodian

小脳歯状核の1C2抗体免疫染色陽性神経細胞質内封入体



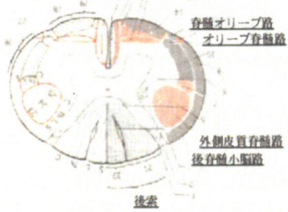
25um



25um

図7. 脊髄病変

脊髄横断面における上行性、下行性神経路の局在



* 下線は変性を認めた神経路

神経局在診断 第三版より改変

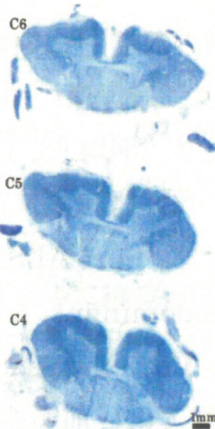
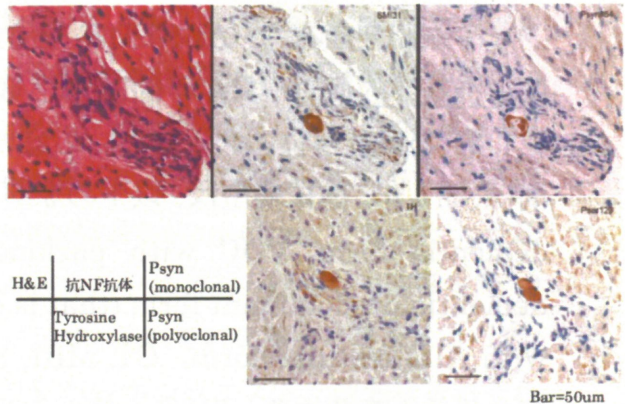


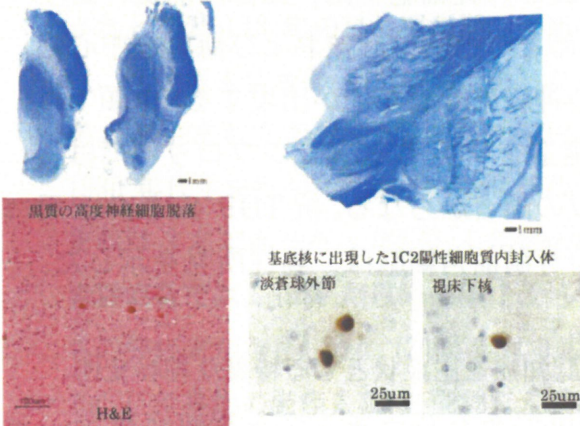
図11. 左心室前壁末梢神経のレビー小体病理



H&E	抗NF抗体	Psyn (monoclonal)
	Tyrosine Hydroxylase	Psyn (polyclonal)

Bar=50um

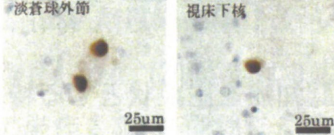
図10. 黒質の変性(左)は高度。線条体の萎縮は軽度(右)



黒質の高度神経細胞脱落

H&E

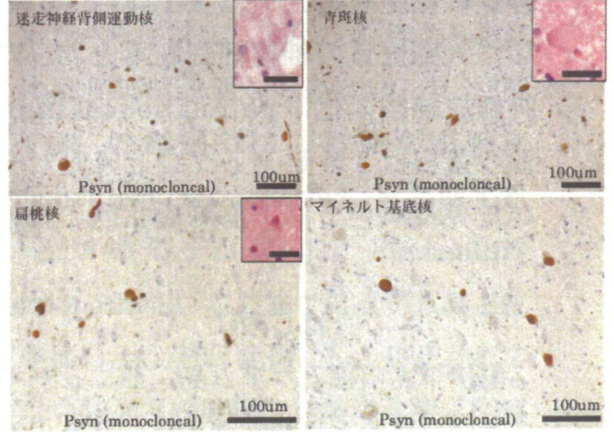
基底核に出現した1C2陽性細胞質内封入体



25um

25um

図12. 脳幹・辺縁系のレビー小体病理



迷走神経背側運動核

青斑核

扁桃核

マイネルト基底核

Psyn (monoclonal)

Psyn (monoclonal)

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

パーキンソン病ブレインリゾースの構築

分担研究報告書

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン病認知症複合の 臨床・神経病理学的研究

研究協力者： 小久保康昌（三重大学医学部神経内科）

研究要旨 1996年から2006年までに経験した37例の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン病認知症複合 (ALS/PDC) 症例の臨床および病理像について報告する。
臨床神経学的検討：発症年齢は、52歳から74歳で、平均65.3歳。男女比は、1:1.85と女性優位。4親等以内の家族歴は、78.4%に認められた。平均罹病期間は、6.5年。臨床病型は、以下の5型に分類できる。pure ALS form, ALS with dementia form, PDC with parkinsonism predominant form, PDC with dementia predominant form (that is called late-life dementia in Guam), PDC with ALS features form。CT, MRI, SPECT画像では、前頭側頭型の脳萎縮と脳血流低下を認める。MIBG心筋シンチでは、パーキンソン症状に伴って取り込みが低下する。特異な網膜症 (pigmentary retinopathy) を合併することがある。
神経病理学的検討：ALS病変（前角と運動野の神経細胞脱落、錐体路病変、舌下神経核細胞脱落、ブニナ小体）と黒質をはじめとした脳幹諸核および海馬を中心とした大脳皮質の神経細胞脱落とおびただしい神経原線維変化が出現する。電顕では神経原線維変化はpaired helical filaments構造を示す。ウエスタンブロットでは、タウ蛋白は3リピートタウと4リピートタウの両者からなる。抗TDP-43抗体を用いた免疫染色では、海馬歯状回の神経細胞や脊髄前角細胞は、陽性所見を示した。

はじめに

紀伊半島南部とグアム島、西ニューギニアは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の世界的な多発地域として知られている。(図1) これらの地域には、パーキンソニズム

と認知症を主症状とする特異な神経変性疾患であるパーキンソン認知症複合 (parkinsonism-dementia complex, PDC) が多発しており、ALSと密接な関連がある。本研究報告書では、紀伊半島に多発するALSとPDCの最近10年間の動向に

ついて報告する。

対象および方法

対象と方法：1996年から2006年までに経験した37例の紀伊ALS/PDC症例の臨床像とこれまでに剖検で確認できた15例の神経病理学的所見について検討した。

結 果

臨床神経学的検討：男女の内訳は、男性13名、女性24名で、男女比は、1:1.85と女性優位であった。(図2)発症年齢は、52歳から74歳に分布し、50歳代が7名、60歳代が18名、70歳代が12名で、平均発症年齢は65.3歳であった。(図3)家族歴では、同疾患を1親等に持つ者は29%、2親等に持つ者は27%、3親等に持つ者は14%、4親等に持つ者は5%、で、4親等以内の家族歴を有する者は、78.4%であった。(図4)罹病期間は、1年未満から13年までに分布し、平均罹病期間は、6.5年であった。(図5)13年の最長罹病期間の患者は、呼吸器未装着のALS症例であった。患者の生まれた年代では、1920年代と1930年代生まれが17名で、1940年代生まれは3名であった。(図6)1年毎の患者発症数では、1986年以降毎年1から6名の発症者が存在した。(2004年は0名)(図7)年平均の発症人数は、2.31人であった。多発地区の人口が約1400人であることから、年間の粗発症率は、10万人あたり164.9人であった。代表的な家系図を図8に示す。同じ家系内にALSとPDC

が混在して発症する。浸透率の低い優勢遺伝もしくは、血縁の濃厚な地域柄、劣性遺伝形式の可能性も考えられた。初発症状は、認知症状(物忘れ、意欲低下)で発症するもの、パーキンソン症状(寡動、振戦、下肢運動障害、歩行障害)で発症するもの、ALS症状(四肢脱力、構音障害、球麻痺、腰背部痛)で発症するもので、ほぼ3分された。(図9)臨床病型は、以下の5型に分類することができた。すなわちpure ALS form, ALS with dementia form, PDC with parkinsonism predominant form, PDC with dementia predominant form(グアム島でlate-life dementiaと呼ばれているタイプ)、PDC with ALS features formであった。ALS、パーキンソニズム、認知症の関係を図10に示す。それぞれの重なり具合によって、ALS、パーキンソニズム、認知症それぞれ単独の症状を呈する場合から、各2者あるいは3者が複合して臨床症状を呈する場合まである。なお、これまでのところ、ALSとパーキンソニズムの2者のみを呈した症例には遭遇していない。ALS/PDCの1/3の症例では、特異な網膜症(pigmentary retinopathy)を合併することがある。(図11)Pigmentary retinopathyは、これまでにグアム島と紀伊半島のALS/PDC症例にしか確認されていない特異な網膜症で、神経症状と関連が示唆される。CT, MRI画像では、ALS、PDC症例ともに前頭葉と側頭葉の脳萎縮を認めた。脳血流シンチでは、前頭葉と

側頭葉の血流低下を認めた。(図 12, 13) MIBG 心筋シンチでは、ALS 症例やパーキンソン症状の軽度の PDC 症例では、H/M 比は正常であったが、Hoehn-Yahr で 3 以上の症例では、H/M 比が著明に低下していた。(図 14, 15, 16) 死亡原因は、38% が呼吸困難、28% が肺炎、11% が窒息、11% が衰弱死、等であった。(図 17)

神経病理学的検討：ALS 病変 (前角と運動野の神経細胞脱落、錐体路病変、舌下神経核細胞脱落、ブニナ小体) と黒質をはじめとした脳幹諸核および海馬を中心とした大脳皮質の神経細胞脱落とおびただしい神経原線維変化 (NFT) が出現する。(図 18) NFT の分布は、ALS と PDC で量の多寡はあるものの、分布範囲は同一であった。(図 19) 電顕では、神経原線維変化は直径 14-24nm で 60-80nm の周期を有する paired helical filaments 構造を示した。(図 20) 図 21 は、紀伊半島において神経疾患以外で死亡した 34 剖検例の中で NFT を示した症例の出身地をプロットしたものである。NFT をともなった症例は、紀伊半島の特定の地域に限局していることがわかった。図 22 は、紀伊半島、グアム島、広島および長崎の一般住民における、年齢別の NFT 出現率を表したものである。グアム島では、30 歳代から NFT の出現を認め、50 歳代では、半数近く、70 歳代では、90% 以上の症例に NFT を認めるのに対して、紀伊半島と広島および長崎の症例では、NFT の出現は 10 から 30 歳程度遅く、出現率もこの 2 地域

で差がなかった。

中枢神経系に蓄積する異常蛋白質の解析：ウエスタンブロットでは、タウ蛋白は 3 リピートタウと 4 リピートタウの両者からなり、アルツハイマータイプを示した。(図 23) 抗 TDP-43 抗体を用いた免疫染色では、海馬歯状回の神経細胞や脊髄前角細胞は、陽性所見を示した。(図 24)

考 察

紀伊半島多発地区の疫学調査は、1960 年から 1980 年代にかけて系統的に行われた。この時の調査は、ALS を対象としており、PDC は含まれていない。1977 年に報告された調査結果¹⁾と今回の我々の検討を比較すると、男女比は、かつては 1.8:1 と男性優位であったが、今回は 1:1.85 と女性が多かった。平均発症年齢は、以前は、50.6 歳であったが、今回は 65.3 歳と約 15 歳高齢化していた。以前の調査は、ALS を対象としており、PDC は含まれていないことが結果に影響を及ぼしているものと考えられるが、女性優位の傾向や発症年齢の高齢化の傾向は存在するものと考えられた。家族歴は、以前は、70% 以上で、今回は、78.4% と大差がなかった。平均罹病期間は、以前は ALS のみを対象としていたため 2.6 年と短いものに対して今回は 6.5 年であった。患者の生まれた年代では、1940 年代生まれの住民が今後 10 年あまりの間に、発症年齢にさしかかるので、新たな発症者がどの程度出現するのか、発症率の推移を観察することが重

要である。年間の粗発症率については、164.9人と依然として極めて高値であることがわかった。

臨床病型では、ALS、パーキンソニズム、認知症が複合して出現する表現型を示す。pigmentary retinopathy は、グアム島で初めて発見された ALS/PDC に特異的な原因不明の網膜症である。グアム島では、健常なチャモロ人の 16%、ALS/PDC 患者の 53% に pigmentary retinopathy を認める。一方、紀伊半島多発地区では、一般住民の 0.9%、ALS/PDC 患者の 33.3% に pigmentary retinopathy を認める。²⁾このことから、pigmentary retinopathy は、ALS/PDC の臨床症状の一つと考えられる。

神経放射線学的検討では、臨床病型にかかわらず前頭側頭葉の萎縮と脳血流の低下を認め、³⁾前頭側頭型認知症に合致する所見であった。MIBG の取り込みは、中枢神経系に Lewy body pathology をともなう疾患で低下すると報告されている。⁴⁾我々は、リン酸化 α シヌクレイン抗体を用いた検討で、紀伊 PDC 4 例 2 例の脳幹に Lewy body pathology を認めており (unpublished data)、MIBG 低下との関連が示唆された。今回の検討から、紀伊 PDC では、心臓交感神経節後線維の障害が示された。H/M 比の低下は、Hoehn-Yahr stage と相関していた。今後、心臓交感神経の病理学的検索が必要である。(in submission)

神経学的検討では、ALS/PDC を最も特徴づける NFT は、海馬、海馬傍回、側頭極、辺縁系、脳幹諸核に最も高度で、基底核、

他の大脳皮質、脊髄にも分布していた。⁵⁾また、NFT を伴う症例は、紀伊半島の多発地区に限局しており、また、一般住民では NFT の出現率は高くないことがわかった。

中枢神経系に蓄積する異常蛋白質の解析では、タウ蛋白は、アルツハイマー型を示した。⁶⁾⁷⁾また、新たに見つかった TDP-43 蛋白の蓄積は、本症の ALS と前頭側頭葉萎縮を関連付ける所見として注目される。

結論

臨床表現型は多彩であるが、神経放射線学および神経病理学的変化は、いずれのタイプでも均一なこと、タウ蛋白や TDP-43 蛋白といった異常蓄積物の共通性から、ALS/PDC は同一疾患でありながら異なる表現型を呈するものと解釈できる。

文献

- 1) 八瀬義郎：神経進歩 1977;21:329-339.
- 2) Kokubo Y, et al. Ophthalmology 2006; 113; 2111.e1-2
- 3) Kokubo Y, et al. Arch Neurol. 2003;60;1257-61
- 4) Orimo S, et al: Parkinsonism Relat Disord. 2006;12 (suppl 2):S99-S105.
- 5) Mimuro et al. Acta Neuropathologica in press
- 6) Ito N et al. JNEN 2003;62:791-798
- 7) Kuzuhara S, et al: Ann Neurol, 2001;49: 501-511,

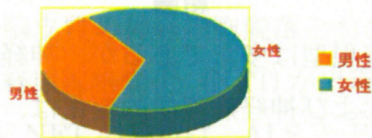
図1 Introduction

・紀伊半島と、グアム島、西ニューギニアのバブアは、筋萎縮側索硬化症 (ALS) とパーキンソン病呆複合 (parkinsonism-dementia complex: PDC) の多発地域として知られている。

紀伊半島とグアム島のALS/PDCは、臨床神経学的にも、病理学的にも共通点が多く、同一疾患であると考えている。

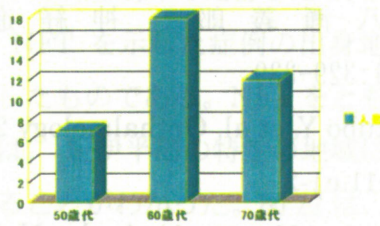


図2 性別



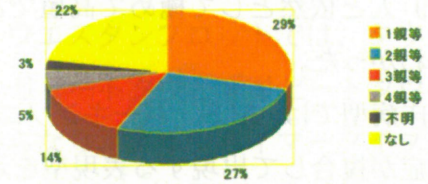
性別：男性 13名：女性 24名 1:1.85

図3 発症年齢



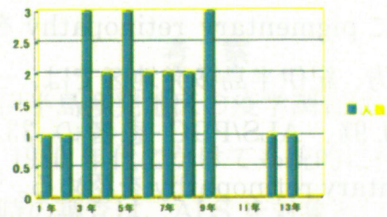
平均発症年齢 65.3歳 (52歳～74歳)

図4 家族歴



4親等以内 78.4%

図5 罹病期間



平均罹病期間 6.47年

図6 患者が生まれた年代

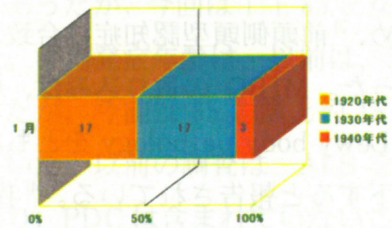
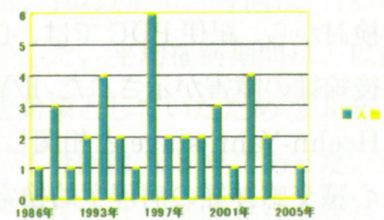


図7 発症年



年平均 2.31人 (人口約1400人)
粗発症率 164.9人/10万人

図 8

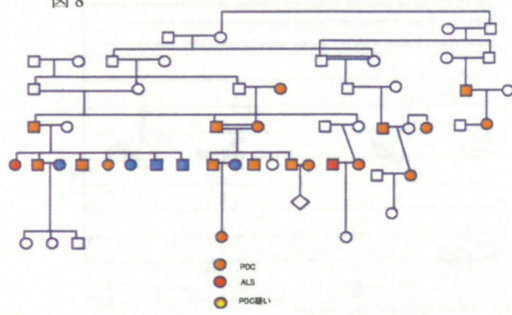


図 9

初発症状

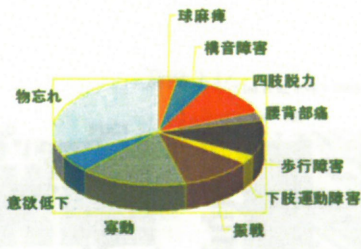


図 10

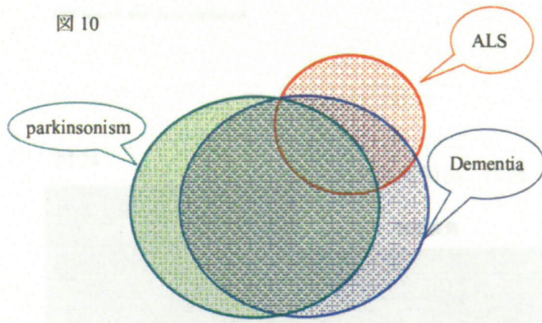
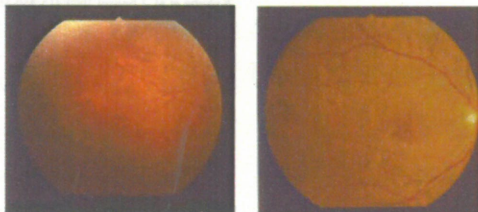


図 11

Pigmentary retinopathy

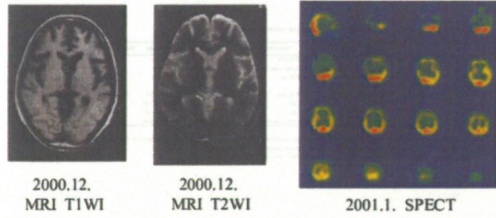


紀伊ALS/PDC 33.3%で陽性

Kokubo et al, Neurology 2003, Ophthalmology 2006

図 12
Kii ALS

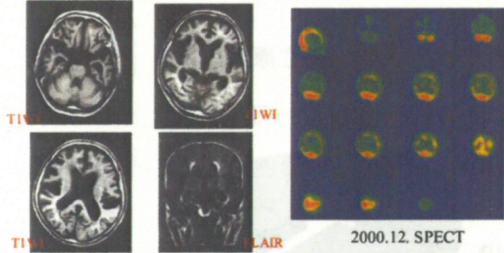
65歳女性。1992年(57歳)に球麻痺で発症。検査施行時までの罹病期間は、8年で呼吸器未使用の長期生存例。痴呆、パーキンソン症状なし。



神経放射線学的所見 CT; 極軽度前頭葉萎縮。MRI; 軽度前頭葉萎縮。皮質脊髓路と運動皮質に異常信号なし。SPECT; 前頭葉と側頭葉の血流低下。

図 13
Kii PDC

73歳女性。1993年(66歳)に歩行障害で発症。検査施行時までの罹病期間は7年。痴呆(高度の記憶障害、見当識障害、意欲低下)、パーキンソン症状、ALS 症状がある。



神経放射線学的所見 CT, MRI; 前頭葉と側頭葉の高度の萎縮。SPECT; 前頭葉と側頭葉の血流低下。Kokubo et al, Arch Neurol 2003

図 14

Kii ALS

63歳 男性 罹患歴 5年

Early image (H/M 比 2.68)

Delayed image (H/M 比 2.68)

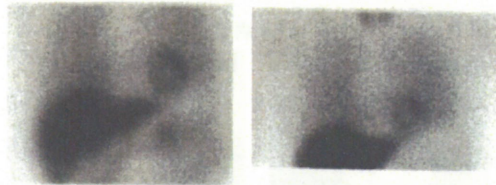


図 15

Kii PDC

66歳 男性 罹患歴 7年

Early image (H/M 比 1.29)

Delayed image (H/M 比 1.27)



図 16

MIBG心筋シンチ結果

Table 1 Clinical features and 123I-MIBG ratios of ventral NDRG2-expressing in M1-124-PDC patients

No.	Age	Sex	Phenotype	Duration of the disease (years)	Major motor signs	Incontinence	Parosmia	Urinary bladder	123I-MIBG ratio	Survival (years)
01	61	Female	ALS	1.5	SB, PLS, SLA	None	None	None	2.50	2.5
02	73	Male	PDC	8.5 (SB, PLS, SLA and respiratory)	SB, PLS	None	None	None	2.50	4.0
03	64	Male	PDC with ALS	1.0	SB, PLS, SLA	None	None	None	2.40	1.0
04	70	Female	PDC	1.5 (SB, PLS)	SB, PLS	None	None	None	2.50	1.0
05	62	Male	PDC with ALS	1.0	SB, PLS, SLA	None	None	None	2.40	1.0
06	65	Female	PDC	1.0	SB, PLS, SLA	None	None	None	2.50	1.0
07	67	Female	PDC	1.0	SB, PLS, SLA	None	None	None	2.50	1.0
08	68	Male	PDC	1.0	SB, PLS, SLA and respiratory	None	None	None	2.50	1.0

SB, Spastic paraparesis; PLS, paraspastic leg signs; SLA, severe atrophy; SB, severe bulbar dysfunction; PDC, parosmia; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; PDC, parosmia; SLA, severe atrophy; SB, severe bulbar dysfunction; PDC, parosmia.

図 19 Distribution of NFTs on Gallyas-Braak preparation in the representative cases (Left: B1) A 63-year-old woman with classical ALS phenotype without parkinsonism or dementia (Right: C1) A 69-year-old female with PDC later accompanied by clinical ALS features. One dot denotes presence of one NFT, and one square denotes 10 NFTs. Scale bar = 1 cm.

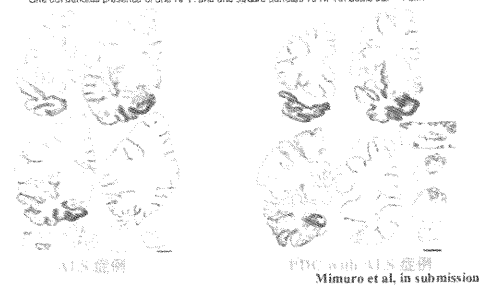


図 17

死亡原因

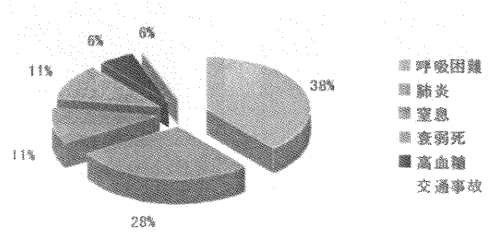
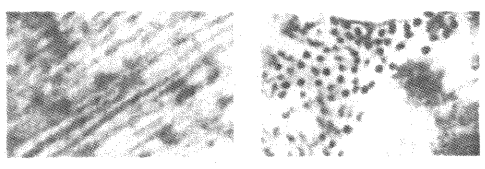


図 20

NFI 病変



60から80 nm 周期のPHFで、直径は、約14~24 nm.

Kuzuhara et al. Ann Neurol 2001

図 18

ALS 病変

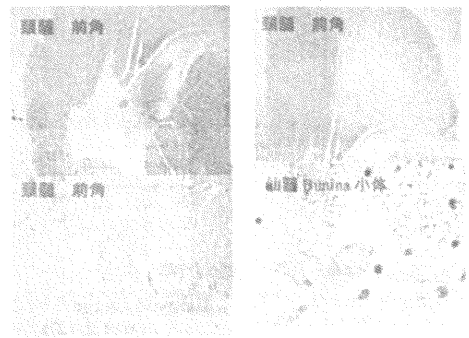


図 21 紀伊半島コントロール症例の分布



Fig. 21. The geographical distribution of control cases in the Kii Peninsula. The Kii Peninsula is the main part of the Kii Peninsula, which is located in the southern part of the Kii Peninsula. The control cases were distributed in the Kii Peninsula.

Kokubo et al. J Neurol 2000;415:850-852

図 22

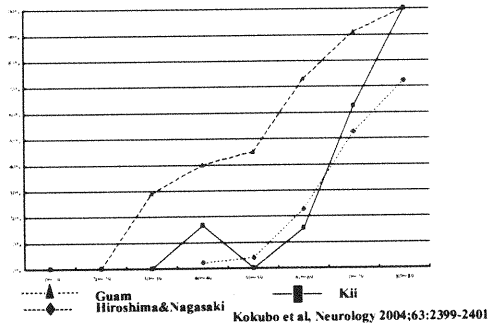
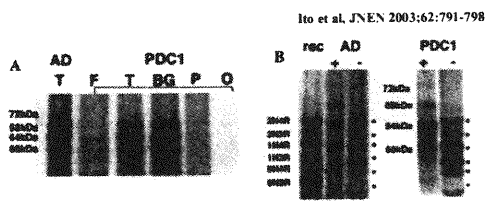
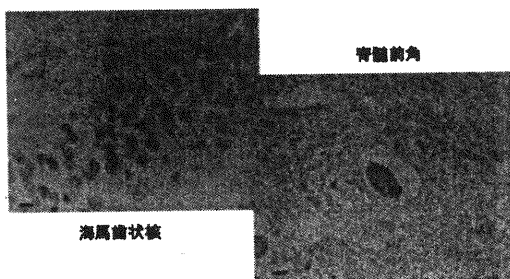


図 23



- A: Triplet bands of abnormal tau that were detected in PDC .
 B: Triplet bands of both AD and PDC are resolved into 6 bands aligned with positions of the recombinant 6 tau isoforms.

図 24



パーキンソン病における FAB(Frontal assessment battery)と FineSRT(Fine stereotaxic ROI template)による前頭葉機能評価

研究協力者：寺田達弘、小尾智一、杉浦明、山崎公也、溝口功一

NHO 静岡てんかん・神経医療センター神経内科

研究要旨

【目的】パーキンソン病 (PD) の FAB(Frontal assessment battery)と FineSRT(Fine stereotaxic ROI template)による局所脳血流との関連を検討する。【対象・方法】対象は PD 群 59 例(男性 23 例、女性 36 例、平均年齢 69.2 ± 1.77 歳、UPDRSⅢ 26.7 ± 2.26)で、FAB と eZIS3.0 を施行。FAB は年齢を一致させた正常群と比較し、加えて FineSRT で得られた Z スコアとの相関を検討。【結果】FAB の総点数 (PD 群 11.7 ± 0.74 、正常群 14.2 ± 0.45) と、サブテストの語の流暢性課題 (PD 群 1.95 ± 0.21 、正常群 2.67 ± 0.16) は PD 群で有意に低下していた。PD 群において FAB の総得点は年齢、UPDRSⅢ と相関を認めず、eZIS で得られた右中前頭回の z スコアと有意な負の相関を認めた。語の流暢性課題は左眼窩回、左右中前頭回、左下前頭回の z スコアと有意な負の相関を認めた。【結論】パーキンソン病では正常群と比較して FAB の点数が有意に低下していた。PD の FAB の点数の低下は前頭葉の相対的な血流低下と関連があると推定した。以上より FAB はパーキンソン病の前頭葉機能障害を反映していると考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD)は振戦、固縮、無動、姿勢反射障害を4大症候とした黒質線状体系のドパミン細胞の変性疾患であるが、20%から40%に認知症を合併することが明らかになってきている¹。以前よりパーキンソン病では、病初期より実行機能障害やworking memoryの障害などの前頭葉機能障害を呈することが報告されている²³⁴。その検出にはWisconsin Card Sorting Test、Word Fluency Testなどが用いられてきたが、その煩雑さのためにいずれもスクリーニングとして用いるには有用とは限

らず、また、障害の程度も明確な基準がないため臨床応用がほとんどなされていない。FAB (Frontal Assessment Battery)は前頭葉機能の評価するために考案された簡便かつ短時間に施行できる認知行動のバッテリーである⁵。FABは、類似性の理解、語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO/NO-GO課題、把握行動の6つのサブテストで構成され、ベットサイドで簡便に5~10分で施行することができる。FABは代表的な前頭葉機能の評価方法であるWisconsin Card Sorting Testの保続エラーと相関を示し、かつFABの点数とMMSEの点数との間に

相関を認めなかったことから前頭葉機能の評価に有用であると報告されている。私たちはこれまで PD の前頭葉機能障害の評価を FAB でおこなってきた。しかし、FAB の結果が脳のどの部位の機能を反映しているかの報告は少ない。今回、eZIS で得られた z-スコアを FineSRT (Fine stereotaxic ROI template)を用いて関心領域(ROI)ごとに z スコアを加算平均した。PD の FAB の結果と局所脳血流との関連を解析することでパーキンソン病における前頭葉機能障害の責任部位を検討した。

B. 研究方法

対象は 50 歳から 79 歳までの PD 群 59 例(男性 23 例、女性 36 例、平均年齢 69.2 ± 1.77 歳、UPDRSⅢ 26.7 ± 2.26)である。振戦、固縮、寡動、姿勢反射障害のいずれかの典型的な症状を認め、抗パーキンソン病薬が有効な症例を PD と診断した。全例に頭部 MRI を施行し、パーキンソンニズムを呈しうる他の疾患を除外した。FAB には発語や上肢の運動を行なう課題が含まれているため、Hoehn & Yahr 重症度分類でⅡ～Ⅲの症例に限定し、重度なパーキンソンニズムを呈する症例は除外した。また、MMSE が 20 点以上の認知機能障害が比較的軽度な症例に限定し、明らかな幻覚、妄想、意識の変容を呈する症例は除外した。これらの全 PD 症例に FAB に加えて ECD-SPECT を施行し eZIS3.0 により z スコアを算出した。eZIS 解析の対照群には松田らによる 50 歳から 79 歳の健常者データベースを使用した。この z スコアから FineSRT を用いて ROI ごとの加算平均値を計算した。この z スコアは正数が相対的な血流の低下を示し、負数が増加を示している

まず、PD 群で得られた FAB の結果を年齢を一致させた正常群と比較した。次に FineSRT で得られた z スコアとの相関を

検討した。群間の比較は Mann-Whitney 検定で行い、FAB と ROI ごとの z スコアの相関の検定はピアソンの相関係数により行った。いずれも $p < 0.05$ を満たすものを統計学的に有意差ありと判定した。

今回の検討で用いた FAB の正常値は、インフォームドコンセントが得られた、神経学的所見に異常を認めず、精神神経学的にも既往歴のない正常ボランティア 45 例(男性 23 例、女性 22 例、平均年齢 67.2 ± 2.32 歳)を対象として作成した。全例とも Clinical Dementia Rating (CDR)が 0 (記憶障害と見当識障害を認めず、仕事や買い物などが自立し社会適応があり、家での自立した生活や趣味が保持され、着衣などの衛生管理が完全で、適切な判断能力と問題解決ができる)であった。また、全例とも義務教育を履修していた。

C. 研究結果

PD 群と正常対照群の比較では、FAB の総点数 (PD 群 11.7 ± 0.74 vs 正常群 14.2 ± 0.45) と、サブテストの語の流暢性課題 (PD 群 1.95 ± 0.21 vs 正常群 2.67 ± 0.16)、運動系列 (PD 群 2.26 ± 0.26 vs 正常群 2.78 ± 0.14)、葛藤指示 (PD 群 2.07 ± 0.26 vs 正常群 2.76 ± 0.18)、GO/NO-GO 課題 (PD 群 1.33 ± 0.18 vs 正常群 1.91 ± 0.25) において PD 群で有意に低下していた(表)。

FAB の総得点と z スコアの加算平均値が有意な負の相関を示したのは右中前頭回であった。この FAB の総得点は年齢や UPDRSⅢ の結果とは相関を認めなかった(図 1)。また、語の流暢性課題も年齢および UPDRSⅢ と相関を認めず、左眼窩回、左右中前頭回、左下前頭回での z スコアの加算平均値と有意な負の相関を認めた(図 2)。

D. 考察

PD の認知機能障害は、実行機能障害が中核で、初期のパーキンソン病でも認めら

れることが知られている⁶。PDの前頭葉機能障害の原因として、黒質ドパミン系変性による前頭前野と基底核を結合する神経回路の障害が考えられている¹。今回、私たちは簡便に施行できるFABを用いてPDの前頭葉機能障害を検討した。今回の結果ではパーキンソン病においてFABの総点数とFABのサブテストの語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO/NO-GO課題の点数が低下していた。FABにおける語の流暢性課題は記憶からの言葉の取り出しの機能を通して思考の柔軟性を評価している⁷。思考の柔軟性の欠如は保続もしくはある一つ概念からもう一つ概念への転換障害などで表現される。行為能力の組織化をみている運動系列の課題の低下では、模倣させると正確に実行するが、単独でその行動をすると身振りに障害が発生する点で評価される。また、葛藤指示の課題の低下では、矛盾した命令を用いると一つの命令から別の命令に移行することが困難となり、保続に陥りやすくなる。GO/NO-GO課題は、内言語による内的ルールで外界からの刺激への反射的な反応を抑制する機能を評価している。不要な反応を抑制することは計画された目的を遂行するのに重要で、実行機能の一部を担っている。

これまでのPDの前頭葉機能障害の報告にWisconsin Card Sorting Testを用いた結果があるが、初期のパーキンソン病の検討では、カテゴリー形成の障害と保続エラーが有意に高頻度で、概念の転換障害と保続も認めると報告されている⁸。また、Word Fluency Testを用いた流暢性の評価では、早期のパーキンソン病において一定の頭文字で始まる語の数が低下していたと報告され³、前頭葉機能障害を反映したものと考えられている。よって、PDにおいてFABの総点数とFABのサブテストの語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO/NO-GO課

題の点数が低下していたことは、前記のWisconsin Card Sorting TestやWord Fluency Testで指摘されてきたことと一致した。したがって、これまで複雑かつ精密なバッテリーで示されてきたPDにおける実行機能障害という前頭葉機能障害が、FABによって簡便に検出できたと考えられる。加えてFABの点数とUPDRSⅢの間には有意な相関関係を認めなかったことから、FABの点数はパーキンソニズムの影響を受けていないと考えられ、やはりPDにおいては運動障害だけではなく、前頭葉機能障害が存在することが確かめられた。

今回の結果では、PDにおけるFABの総点数と血流低下が相関したのは右中前頭回であった。この中前頭回は前頭前野背外側部ループの一部であり、その障害により保続、発動性の低下をきたすと報告されている部位である。また、サブテストの語の流暢性課題の点数は左右中前頭回の相対的な血流低下と相関を認め、加えて左眼窩回の相対的な血流低下とも相関を認めた。このことから、FABの結果は前頭前野背外側部ループだけでなく前頭前野外側部ループの障害も反映していると推定された。以上より、FAB、特にサブテストの語の流暢性課題は前頭葉の相対的な血流低下と有意な相関関係を認め、PDにおける前頭葉機能を評価する上で有用であることが示唆された。今後はFABと他の生理学的検索方法を組み合わせてPDにおける前頭葉機能障害の機序をさらに検討していく必要がある。

E. 結論

パーキンソン病では正常群と比較してFABの点数が有意に低下していた。また、FAB、特にサブテストの語の流暢性課題は前頭葉の相対的な血流低下と有意な相関関係を認め、FABはパーキンソン病の前頭葉機能障害を反映していると考えられる。

[参考文献]

- 1) 山本光利:パーキンソン病痴呆の問題.初版,中外医学社,東京,2005,32-40
- 2) Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, et al: A Review of Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal circuitry. Cogn Behav Neurol 16:193-210,2003
- 3) Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stage of Parkinson's disease. Brain 106:257-270,1983
- 4) 田村至、菊地誠志、北川まゆみら:パーキンソン病のworking memoryにおける加齢の影響. 脳神経 55:335-340,2003
- 5) B Dubois, A Slachevsky, I. Litvan, et al: The FAB: A frontal assessment battery at bedside. Neurology 55:1621-1626, 2000
- 6) Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE: Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. Brain 109:845-883,1986
- 7) 下田健吾:うつと前頭葉. 臨床精神医学 32:405-412,2003
- 8) 金澤章、水野美邦、楢林博太郎:パーキンソン病における executive function (遂行機能) の障害 □Hoehn&Yahr の重症度分類、加齢との関係 □. 臨床神経 41:167-172,2001

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

寺田達弘、杉浦明、山崎公也、小尾智一、溝口功一: Frontal assessment battery(FAB)と FineSRT によるパーキンソン病の前頭葉機能評価,第 30 回日本神経心理学会総会,名古屋,2006.9.23

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

	人数	年齢	経過年数	FAB	MMSE	UPDRSIII
PD群	59	69.2 ±1.77	7.94 ±1.30	11.7 ±0.74	25.7 ±0.84 (20~30点)	26.7 ±2.26
正常群	45	67.2 ±2.32		14.2 ±0.45		

	FABサブテスト					
	類似性	語の流暢性	運動系列	意図指示	Go/No-Go	把握行動
PD群	0.98 ±0.20	1.95 ±0.21	2.26 ±0.26	2.07 ±0.26	1.33 ±0.18	2.93 ±0.08
正常群	1.29 ±0.22	2.67 ±0.16	2.78 ±0.14	2.76 ±0.18	1.91 ±0.25	2.87 ±0.15

表 PD群と正常群のFABの点数の比較 * : p<0.05

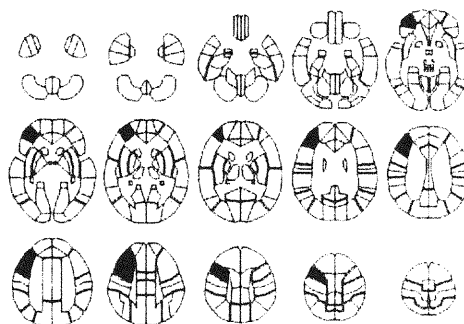


図1 ROIごとのzスコアとFABの総点数の相関。FABの総得点とzスコアの間有意な負の相関を示したROIは右中前頭回。

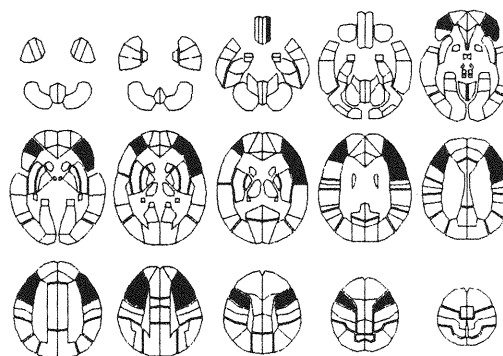


図2 ROIごとのzスコアと語の流暢性課題の相関。語の流暢性課題とzスコアの間有意な負の相関を示したROIは左眼窩回、左右中前頭回、左下前頭回。

当院におけるパーキンソン症候群患者の入院検査の現状と本年度の剖検例

研究協力者：國本 雅也

国立国際医療センター 神経内科

○石浦 浩之

国立国際医療センター 神経内科

余郷 麻希子

国立国際医療センター 神経内科

竹内 壯介

国立国際医療センター 神経内科

上坂 義和

国立国際医療センター 神経内科

望月 眞

国立国際医療センター 検査部臨床病理

笹尾 ゆき

国立国際医療センター 検査部臨床病理

分担研究者： 齊藤 祐子

東京都老人医療センター 剖検病理科

主任研究者： 村山 繁雄

東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク

研究要旨

パーキンソニズムを呈する疾患の発症早期における正確な診断は困難である。またパーキンソニズムの症例の臨床像と剖検所見との対応は明確になっていない点が多い。今回われわれは、パーキンソニズムの症例について短期での精査入院を行い、システムティックに精査を行うことで早期診断することを目指し、それぞれの症例に対して個別の治療計画を立てることを目的とした。また、剖検が得られた例については以前より臨床像について精査を行っていたことにより、その剖検所見の解釈をより有意義なものとすることができた。総じて、このような短期入院精査は非常に有用なものであった。今後このような形で臨床情報に合わせ検査所見も網羅的に蓄積していくことが、剖検所見を臨床面から裏付けて真に意味あるものにしていくことに繋がると考えられた。

A.研究目的

パーキンソニズムの発症早期における正確な診断は困難である。診断初期にまず入院で必要な項目の検査を施行し数多くのデータを保存・蓄積することは、その症例に適した治療法を選択する上で非常に重要となる。そのため、短期入院を計画して症例の現状を報告しその症例に合った治療法を選択していくことを行った。

またパーキンソニズムの患者では各種検査

データと神経病理所見との対応が明確になっていない点も数多く残っている。パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの一環として、パーキンソニズムの臨床情報を蓄積しておくことが、後に神経病理との対応を明らかにする上でも非常に重要であり、データベースの作成と保存を行った。

また、本年剖検所見の得られた症例については以前からのデータを参照し、有機的に神経病理所見を解釈することに努めた。

B.研究方法

パーキンソン症候群を呈する症例につき、①初期診断と治療方法の選択、②その後の経過観察の二つの目的のために短期入院（5日間から10日間）で集中的に検査を行い、データを収集した。検査内容としては、頭部MRI・MRA、MIBG心筋シンチグラフィ、発汗テスト（ラップフィルム法による）、tilt試験、CV-RR、髄液バイオマーカー（タウ、リン酸化タウ、アミロイドβ、HVA、5-HIAA）、L-dopa 静注への反応性、高次機能評価（HDS-R、MMSE、リバーミード行動記憶検査）を行った。一部の症例については、FABや脳血流シンチも行った。

また家族歴のある一部の症例については同意を得た上で遺伝子検索のための採血を行い、東京大学医学部附属病院神経内科に送付して解析を行った。

（倫理面への配慮）

入院に際してはご本人とご家族の同意を得て行った。検査結果と、それに伴う治療方針については詳細にご説明した。遺伝子採血については東京大学医学部附属病院神経内科所定の用紙を用い、インフォームドコンセントを書面で得た。

C.研究結果

2006年1月から2007年1月までに24症例の入院精査を行った。新規患者17例、経過観察中7例であった。現時点での診断は、パーキンソン病（PD）8例、dementia with Lewy body（DLB）/Parkinson disease with dementia（PD-D）4例、進行性核上性麻痺（PSP）4例、多系統萎縮症（MSA-P）3例、大脳皮質基底核変性症1例、他1例（ジストニア疑い）、判定困難だがおそらくPDである症例3例と考えられた。これらの臨床診断の妥当性については今後の経過観察により明らかになると考えられる。

当院では特に、発汗テストをほぼ全例で行っていることが特徴的であるが、発汗テスト

による発汗障害と、MIBG心筋シンチによる心臓交感神経機能との関連ははっきりせず、またYahrの分類による進行度とも相関しないことが明らかとなった。

家族歴は、24例のうちPDの1例、PD-Dの1例、PSPの1例で認められた（いずれも兄妹例であり遺伝形式については判定不能であった）。パーキンソン病の1例（後述のごとく剖検も得られた）、parkinson disease with dementiaの1例では東京大学医学部附属病院神経内科辻省次教授のご好意を得てマイクロアレイを用いたhigh-throughput gene analysisを施行。*α-synuclein*、*parkin*、*UCHL1*、*PINK1*、*DJ-1*、*LRRK2*とでき得る限りの解析を施行したもののいずれも病的変異を検出することはできず、原因遺伝子は不明であると考えられた（ただし、同方法ではinsertion/deletion変異を同定することは困難であることが知られている）。また、PSPの1例では17番染色体に連鎖するパーキンソニズムを伴う前頭側頭型痴呆（FTDP-17）の一部でPSPの臨床像を呈することが知られており、*tau*遺伝子の解析を行ったものの有意な変異を認めなかった。

経過観察中の患者のうち、PDと診断していた1例（前述の兄妹例）、MSA-Pと診断していた1例、DLB/PD-Dの1例につき剖検所見が得られた。PDの1例では辺縁型のレビー小体病と判明した。後者2例については現在検討中である。PDの1例では、自律神経症状が認められMIBG心筋シンチで心臓への集積低下が指摘されており、それに合致するように左心室前壁の交感神経線維の減少が認められた¹。また脳血流シンチでは明らかな後頭葉の血流低下が認められておらず、また臨床的にdementiaが指摘されていないためDLBの可能性は低いと考えられていたが、神経病理所見でもDLBの脳型ではないことが判明した。

D.考察