



図 8b,c:固定後マクロ像。脳幹の高度萎縮の指摘は難しいが、黒質、青斑核の pigmentation 低下が著明である。

図 8b

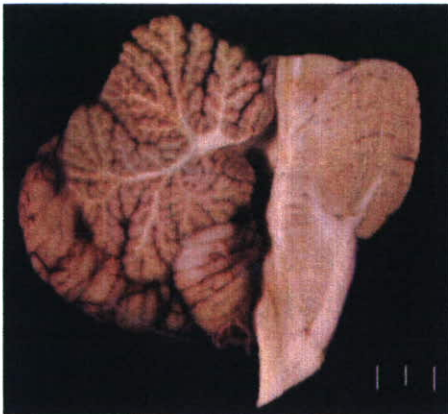


図 8c



図 8d: 黒質の HE 染色。Pale body with Lewy body (→)が捉えられる。

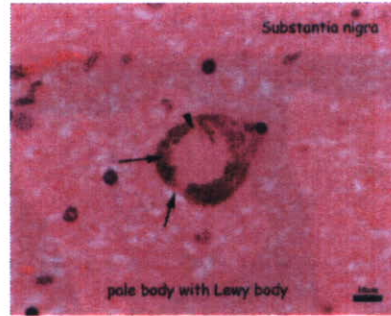


図 7:7a: 70 代女性、MSA-p 症例。拡散強調画像、T2 強調画像で左優位、被殻後外側に低信号、高信号が認められ、局所萎縮を伴っている。MSA-p に典型的な所見である。セミマクロの病理所見では、被殻は外側優位に萎縮を示し、著明な gliosis、神経細胞脱落、glial cytoplasmic inclusion (GCI) の出現が認められ、MRI 画像所見はこの神経病理学的変化に対応していた。

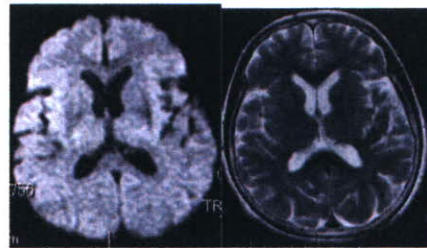
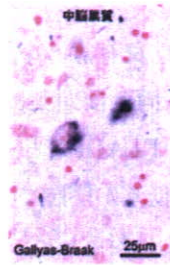
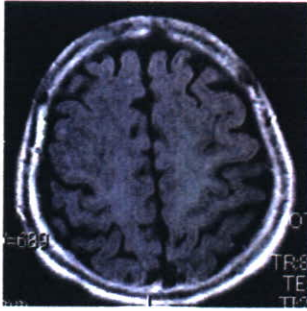


図 7b:矢状断画像では、中脳被蓋面積は、124 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.244 であった。病理学的には、橋底部は萎縮、黒質、青斑核の脱色素が編みとめられ、GCI が確認された。被蓋/橋面積比の数値は、相対的に橋底部の萎縮を反映していた。



図 7c:FLAIR で両側中心前回皮質か白質を中

心に、対照性に淡い高信号が捉えられる。ときに MSA で観察され、診断の補助となる場合がある。



9d:皮質萎縮は右側優位で、右優位に白質高信号が T2 強調画像で捉えられ、CBD の形態診断をサポートする所見の可能性はある。同部は、マクロ病理で色つきを示し、髄鞘染色性の低下、興リン酸化タウ抗体陽性を示す CBD に一義的な変化が示された。

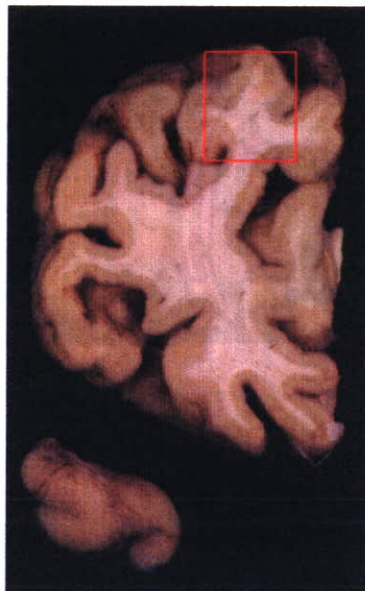
図9:80代女性。神経病理診断は CBD

開眼失行と垂直眼球運動障害を認め、臨床診断は PSP であった。病期 10 年。

9a:正中矢状断での中脳被蓋面積は、60.3 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.161 と PSP とオーバーラップを示した。



9b:神経病理学的にも被蓋萎縮は明瞭である。



9c:中脳黒質には Gallyas-Braak 陽性の neutropil、astrocytic paques が認められ、CBD に合致する。

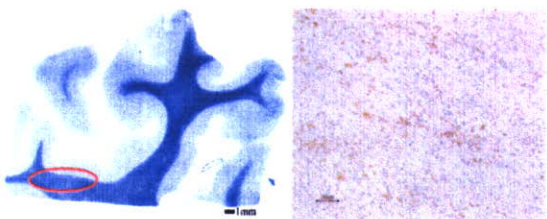


図 10a:70 代男性、認知症を伴うパーキンソニズムの臨床診断。神経病理は CBD。左有意の中心溝背側脳溝拡大が認められる。両側前頭葉にはび慢性の傾向をもつ高信号が、FLAIR でとらえられる。同部は、髄鞘染色性の低下が明瞭で MRI の信号変化にセミマクロ所見は対応した。神経病理学的には白質病変も、CBD に一義的な所見が得られた。

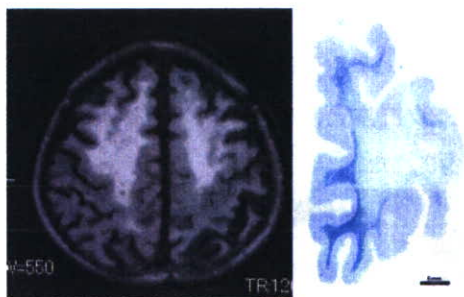


図 11:70 代女性、CBD

両側視床下角に T1 強調画像で高信号が認められ、神経病理における変性部位に一致している。この所見は、PSP でもとらえられるが、神経病理学的には、CBD の方が所見が軽い。画像的差異を同定するのは困難であった。

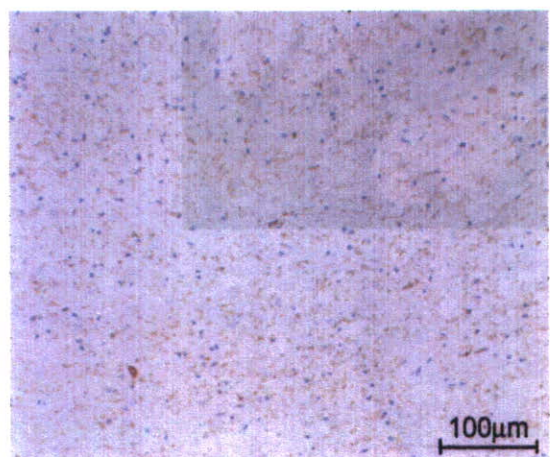
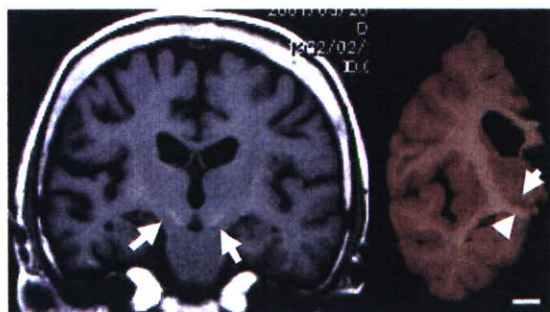


図 12:80 代男性。臨床的 DLB 疑い。統計解析の画像表示では、側頭窩萎縮は軽微だが、中脳、視床下部近傍の萎縮が示唆される。正中矢状断での中脳被蓋面積は 88mm<sup>2</sup>と正常下限を逸脱する。認知症が先行する症例であるが、明らかにアルツハイマー病などとは萎縮パターンが異なる。

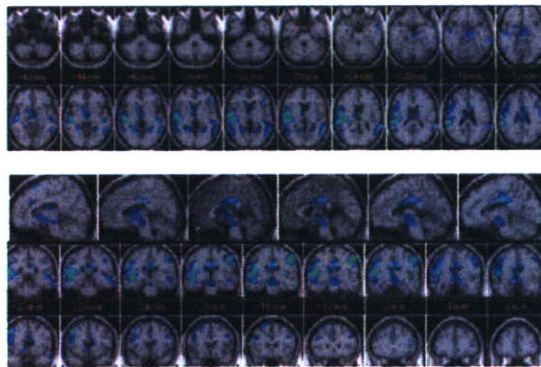


図 13:80 代女性、パーキンソニズム。詳細不明であるが、両側 basal forebrain 近傍に対象性の FLAIR での低信号病巣を認め、陳旧性のダメージを示している。病因と断定するのは難しいが、病態との関連を考慮する必要がある。横断画像では描出されてはいるが、局在の判断はやや難しく、冠状断画像を付加することが有用であった例でもある。

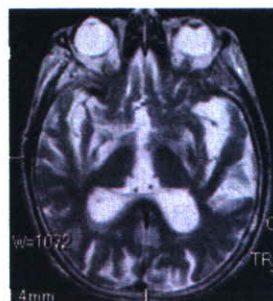
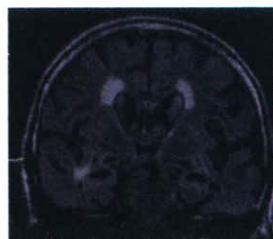


図 14:70 代男性、H-YV のパーキンソン病。

正中矢状断での中脳被蓋面積は 88mm<sup>2</sup>と正常下限を逸脱、萎縮を示す。下段は、FLAIR 冠状断画像、右海馬萎縮とともに、左海馬に比べ明らかに信号強度上昇を示し、海馬硬化症合併

が疑われる。



#### G:研究発表

##### 論文発表

1. Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T. et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *NEUROLOGY* 2005;64:2050-2055
2. Tokumaru AM. et al. Corticobasal degeneration :MR with histopathologic comparison *AJNR* 17:1849-1852, 1996
3. 大場洋、徳丸阿耶ら:パーキンソン病の画像診断—MRI *Clinical Neuroscience* 25:55-58:2006
4. 徳丸 阿耶 変性代謝疾患(アルツハイマー病、前頭側頭型痴呆、Binswanger 病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、晩発性皮質小脳萎縮症)カンファレンス形式頭部画像診断演習(土屋一洋編)秀潤社 184-197:2006
5. 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究研究費補助金 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に関する研究 平成 17 年度総括、分担研究報告書 30-37:2006
6. 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究研究費補助金 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に関する研究 平成 18 年度総括、分担研究報告書 13-21:2007

7. 徳丸 阿耶ら 軽度認知機能障害における画像診断の役割 VSRAD 初期経験を踏まえて、推定背景病理に基づく画像診断とは 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)軽度認知障害の、背景病理に基づく認知症予防最適介入法の開発に関する研究平成 18 年度総括、分担研究報告書 1-9:2007

8. Tokumaru AM. et al. Optic tract hyperintensity on T2 weighted images among patients with pituitary macroadenoma :correlation with visual impairment *AJNR* 27:250-254:2006

9. 徳丸 阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症:中枢神経系③クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見 *感染症* 37(3) 29-32:2007

10. 徳丸 阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症:中枢神経系④ 高齢者の中枢神経感染症 *感染症* 37(3) 33-35:2007

11. 徳丸 阿耶 認知症:動的神経病理としての MRI *臨床検査*: 50(10)1090-1098:2006

12. 徳丸 阿耶 プロトン密度強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。 *小児内科* 39 37-39:2007(39)増刊号

13. 徳丸 阿耶 拡散強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。 *小児内科* 39 40-43:2007(39)増刊号

14. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 高齢者における画像診断～高齢者に見られる画像変化を中心に *Imaging Diagnosis in the Elderly: Physiological and pathological changing in the aging brain* *日獨医報* 52:444-459:2007

学会発表など

- 第
1. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄ら:進行性核上性麻痺(PSP)の画像診断:MRI 正中矢状断 中脳被蓋、橋面積測定の有用性 神経病理学的にPSPを診断された11例での検証  
35回日本神経放射線学会 於東京  
2006年2月:優秀論文賞
  2. 徳丸 阿耶ら 皮質基底核変性症:画像病理連関によって得られた新たな知見 第48回日本神経学会総会 2007 於名古屋
  3. 徳丸 阿耶 全身の炎症性疾患と中枢神経系の炎症 第43回日本医学放射線学会秋季臨床大会 教育講演 2007 於名古屋
  4. 徳丸 阿耶 神経眼科領域の画像診断 第36回断層影像法研究会 教育講演 2007 於東京
  5. 徳丸 阿耶ら 軽度認知機能障害におけるMRIの有用性—VSRAD 初期経験を踏まえて 第36回日本神経放射線学会 於香川
  6. 徳丸阿耶ら クロイツフェルト・ヤコブ病は固有海馬を回避する 第35回日本神経放射線学会 於東京 2006年2月 優秀論文賞(最優秀)
  7. 徳丸阿耶ら 塞栓性梗塞と鑑別を要した中枢神経系重症感染症二題 画像病理連関の意義 第42回日本医学放射線学会 秋季臨床大会 於福岡
  8. Tokumaru AM. Et al. Radio-Pathological Correlation of two cases:Acute embolic infarctions vs Severe CNS infectious disease The 2nd Asian Stroke Forum at Kyoto Japan
  9. 徳丸阿耶 認知症とパーキンソン症候群の画像診断 第28回板橋医師会講演会 2007年6月 於東京
  10. 徳丸阿耶 認知症とパーキンソン症候群—画像病理連関の意義 第39回薬師寺カンファレンス 2007年6月 於自治医大
  11. 徳丸阿耶ら 皮質基底核変性症 画像病理連関によって新たに得られた知見 厚生労働省こころの健康科学  
パーキンソン病ブレインリゾースの構築  
サマーワークショップ 2007年8月 於東京
  12. 徳丸阿耶 神経放射線における画像病理連関の意義 2007年9月 第128回港画像研究会 於東京慈恵会医科大学
  13. 徳丸阿耶ら 認知症再訪—築地放射線カンファレンス moderater 2007年10月 於東京

## 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における PET を用いたドパミン神経節前および節後機能の評価

研究協力者：小久保康昌<sup>1)</sup>

分担研究者：石井賢二<sup>2)</sup>

主任研究者：村山繁雄<sup>3)</sup>

所属機関：1) 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻神経感覚医学講座神経病態内科学分野医学部神経内科学、2) 東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設、3) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

### 研究要旨

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (Kii ALS/PDC)では、L-DOPA 抵抗性のパーキンソニズムを呈する。今回、PET を用いて PDC におけるドパミン神経節前および節後機能の評価を行った。対象は、紀伊半島多発地区出身の PDC 2 例。PDC#1 は、64 歳の男性で罹患歴は 12 年。母と兄が PDC。53 歳ころに動作緩慢と認知機能障害で発症。L-DOPA は、無効。PET 撮像時の神経学的所見は、MMSE 施行不能、パーキンソン症状、錐体路徴候を認めた。

PDC# 2 は、68 歳の女性で罹患歴は 7 年。ALS/PDC 大家系の一員。61 歳時に歩行困難で発症。L-DOPA は、当初 1 年ほど効果があったがその後無効。PET 撮像時の神経学的所見は、MMSE 28/30、パーキンソニズム、錐体路徴候。方法は、ドパミン神経節前機能評価に C-11 CFT、節後機能評価に C-11 Raclopride を用いて PET 検査を施行した。PDC #1 では、CFT の取り込みは線条体全般で両側とも高度に低下していた。一方、RAC では、CFT に比較して集積低下は軽度であった。PDC #2 では、CFT の取り込みは線条体全般で両側とも高度に低下していた。被殻後部で集積低下が強いが尾状核でも高度に低下していた。一方、RAC では、CFT に比較して集積低下は軽度であった。紀伊 PDC では、ドパミン神経は節前機能優位に高度に低下している。

### A. 研究目的

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (Kii ALS/PDC)では、L-DOPA 抵抗性のパーキンソニズムを呈する。今回、PET を用いて PDC におけるドパミン神経節前および節後機能の評価を行った。

通事故を頻繁に起こすことで発症。動作緩慢と認知機能障害が進行。L-DOPA は、無効。PET 撮像時の神経学的所見は、MMSE 施行不能、パーキンソン症状 (Yahr 4 度)、錐体路徴候を認めた。PDC# 2 は、68 歳の女性で罹患歴は 7 年。ALS/PDC 大家系の一員。61 歳時に歩行困難で発症。L-DOPA は、当初 1 年ほど効果があったがその後無効。65 歳時、ホースが蛇に見える

### B. 研究方法

対象は、紀伊半島多発地区出身の PDC 2 例。PDC#1 は、64 歳の男性で罹患歴は 12 年。母と兄が PDC。52 歳ころに注意力低下のため交

方法、ドパミン神経節前機能評価に C-11 CFT、

節後機能評価に C-11 Raclopride (RAC) を用いて PET 検査を施行した。

(倫理面への配慮) 研究対象者は匿名化し、人権擁護上十分配慮した。

### C. 研究結果

PDC #1 (図 1)では、CFT の取り込みは線条体全般で両側とも高度に低下していた。一方、RAC では、CFT に比較して集積低下は軽度であった。PDC #2 (図 1)では、CFT の取り込みは線条体全般で両側とも高度に低下していた。被殻後部で集積低下が強いが尾状核でも高度に低下していた。一方、RAC では、CFT に比較して集積低下は軽度であった。

### D. 考察

今回の検討から、紀伊 PDC におけるドパミン神経機能評価では、節前機能の高度低下と節後機能の軽度の低下が明らかになった。CFT における高度の低下は、PDC では神経病理学的に黒質の高度の変性が存在することと関連するものと考えられた。PDC では、病初期に L-DOPA が効果を示す場合があり、節後機能が比較的保持されていることと関連しているものと考えられた。また、Raclopride PET での相対的な機能保持にもかかわらず L-DOPA が早期に効果を失うことから、被殻以降の錐体外路系の変性が生じているものと推察された。

### E. 結論

紀伊 PDC では、ドパミン神経は節前機能優位に高度に低下している。

### [参考文献]

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁-頁.  
葛原茂樹. 紀伊 ALS 再訪 -ALS-parkinsonism-dementia としての新しい概念、疫学、原因についての考察-. Brain and Nerve. 2007;59:1065-1074.

[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁-頁.

なし

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁-頁.

Mimuro M, Kokubo Y, Kuzuhara S. Similar topographical distribution of neurofibrillary tangles in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in people living in the Kii peninsula of Japan suggests a single tauopathy. Acta Neuropathol 2007; 113:653-658.

#### 2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

小久保康昌. Clinical aspects, imaging and neuropathology of Kii ALS/PDC. 第 48 回 日本神経学会総会. 名古屋, 2007 年 5 月 11 日.

### 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

図 1 (紀伊 PDC #1)

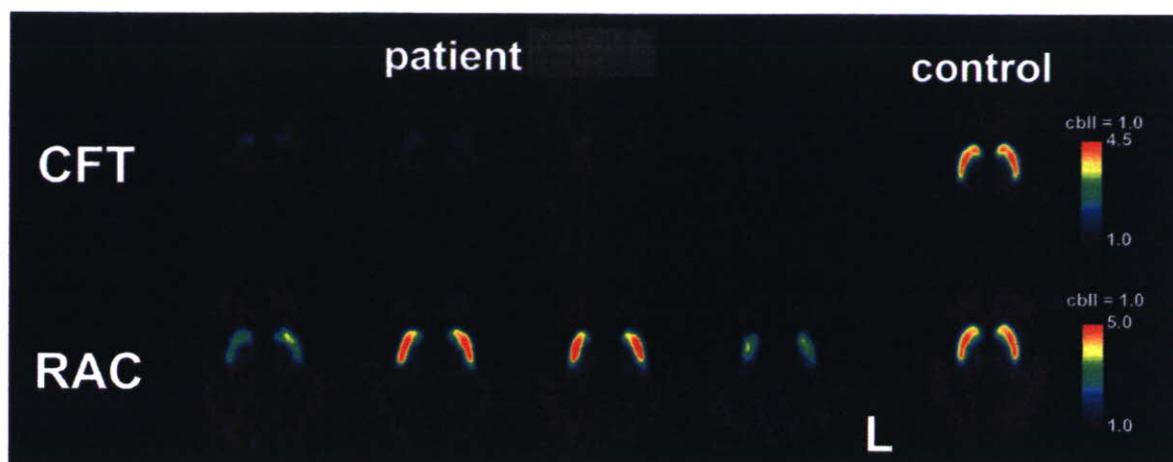
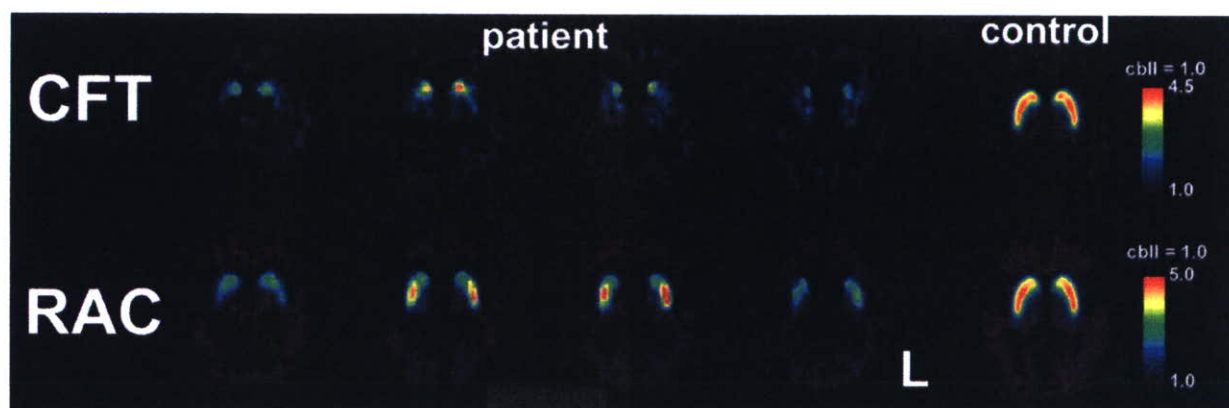


図 2 (紀伊 PDC #2)





## パーキンソン病の前頭葉機能評価

研究協力者：小尾智一<sup>1)</sup>、寺田達弘<sup>1)</sup>、宍戸丈郎<sup>1)</sup>、杉浦明<sup>1)</sup>、山崎公也<sup>1)</sup>、溝口功一<sup>1)</sup>、吉住美保<sup>2)</sup>

1) 独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

2) 京都大学大学院 人間・環境学研究科 認知行動科学講座

### 研究要旨

【目的】前頭葉機能をテスト形式で簡便に評価する Frontal Assessment Battery (FAB) と、前頭葉機能由来の行動障害に対する外的な行動評価尺度である家族評価版 Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) を用いてパーキンソン病(PD)患者の前頭葉機能を検討する。【対象】PD 患者 47 例(男性 22 例, 女性 25 例)を対象とした。全例が Hoehn&Yahr 重症度分類Ⅲ以下, MMSE24 点以上で, リバーミード行動記憶試験と SDS が正常, かつ DLB の診断基準に該当していない。【方法】PD 群に FAB を施行し, 年齢を一致させた健常群と比較した。また, PD 群の近親者に家族評価版 FrSBe を施行し PD 発症前後の行動障害を比較検討した。【結果】FAB の点数は PD 群で  $12.7 \pm 2.4$  (平均 $\pm$ 標準偏差) で健常群の  $14.7 \pm 1.3$  点と比較して有意に点数が低下していた。サブテストでは語の流暢性, 運動系列, 葛藤指示, GO/NO/GO 課題で点数の低下が明らかであった。FAB と UPDRSⅢの間に有意な相関を認めなかった。PD 発症後の家族評価版 FrSBe の総得点は  $61.8 \pm 13.4$  点で発症前の  $48.3 \pm 10.3$  点と比較して有意に上昇しており, 下位尺度ではアパシー, 脱抑制, 実行機能で点数の上昇が明らかであった。発症後の FrSBe と UPDRSⅢの間に有意な相関を認めなかった。【考察】FAB と FrSBe はともに UPDRSⅢとの相関を認めず, パーキンソンニズムの影響を受けていたとは考えにくい。FAB の結果はこれまでの詳細な研究結果と一致し PD の前頭葉機能障害を簡便に検出できると考えられ, 臨床的に有用である。家族評価版 FrSBe についても後ろ向きの検討であるにもかかわらず PD の行動障害を正確に検出でき, PD の運動症状の出現後に行動障害が発現または進行することが示唆された。【結論】FAB と FrSBe を施行することで PD の前頭葉機能障害を総合的に判定することが可能であり臨床的に有用である。

### 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病初期から実行機能障害, 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<sup>1, 2, 3</sup>。現在, さまざまな抗パーキンソン病薬の導入により, 運動機能の改善が得られるようになってきているが, PD における前頭葉機能障害の判定は行われることが少なく, 患者の日常生活にどのような影響を与えているかについてもはっきりしておらず注目度が低い。こ

れまで, PD の前頭葉機能障害の検出には Wisconsin Card Sorting Test(WCST), Word Fluency Test, Stroop Test, Trail Making Test などが用いられてきたが, その煩雑さや明確な評価基準がないことから日常診療に応用されていると言いはし難い。Frontal Assessment Battery (FAB) は前頭葉機能, 特に実行機能を評価するために考案された患者に課題を与えるテスト形式の認知機能検査である<sup>4</sup>。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て

おり、ベットサイドで5~10分の短時間で簡便に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WCSTの保続エラーと相関を示し、かつMini-Mental State Examination (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。そのため、高齢者や認知機能障害を呈する患者にも施行することが可能と考えられ、比較的軽症で認知症を認めないPD患者でも前頭葉機能障害を検出できると報告されている<sup>5</sup>。

しかし、近年の研究によればFABをはじめとした患者に課題を与えるテスト形式の認知機能検査で正常範囲と判定されても社会的、職業的場面において行動障害が顕著な例があり問題になっている。また、PDの前頭葉機能障害は日常生活に即した社会的側面において具体的にどのような行動変化を反映しているかは日常診療の中ではわかりにくい。認知機能障害の判断には日常生活での個人的活動における問題が重要である。そのため、前頭葉機能の評価するにはテスト形式の認知機能評価とともに外的な行動評価が必須である。

Frontal Systems Behavior Scale(FrSBe)はGraceらによって開発された前頭葉機能由来の行動障害を評価する行動評価スケールである<sup>7</sup>。FrSBeはFABなどの認知機能検査と実際の症状とのギャップを埋めるバッテリーとなることを目的として作成されている。今回用いた家族評価版のFrSBeは患者をよく知る家族などに対する質問紙法であり、疾患の発症後に相当する現在の行動障害を評価するとともに、家族の記憶にもとづいて後ろ向きに疾患発症以前の行動を評価するという特徴がある。FrSBeは合計46項目の質問で構成され、前頭葉機能障害由来の行動障害をアパシー、脱抑制、実行機能の3つの下位尺度に分類し、下位尺度とその総得点が算出される。FrSBeはTrail making Test, Word Fluency Test, WCSTなどの結果と相関することが報告されており、前頭葉機能障害に関する行動評価尺度として有用であると考えられている。その日本語版は吉住らによっ

て標準化がおこなわれた<sup>7</sup>。

よって、前頭葉機能の総合的な評価にはFABとFrSBeの両者が必要と考えられる。PD患者に対して実行機能全体をみるテスト形式の評価(FAB)と、家族による発症前と後における行動障害の評価(FrSBe)をおこない、両評価方法によるPDの前頭葉機能障害の特徴と、これら両評価方法の妥当性、および錐体外路症候の影響について検討した。

## B. 研究方法

当院に通院もしくは入院中のPD患者47例(男性22例、女性25例、平均年齢64.3歳±9.4、平均罹患期間6.9±4.9年)を対象とした。レビー小体型認知症の診断基準に合致する症例は含まれていない。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ている。全例がHoehn&Yahr重症度分類Ⅲ以下、MMSEが24点以上、リバーミード行動記憶試験が正常、Self rating Depression Scale(SDS)が60点未満である。全例にFABを施行し、また、その近親者に家族評価版のFrSBeを施行した。パーキンソンニズムの評価のためにUPDRSⅢを施行した。

FABは総点数と類似性の理解、語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO-NO-GO課題、把握行動の6つのサブテストについて年齢を合致させた健常群の結果と比較検討した。ここで言う健常群とは神経学的所見に異常を認めず、精神神経学的な既往歴が無く、義務教育以上の履修をした60人で、全員がClinical Dementia Rating(CDR)評価で0である。これは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て社会適応があり、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ていない対象を指す。

PD患者の家族に施行した家族評価版のFrSBeでは、現在の行動障害をPD発症後のFrSBeとして評価し、PD発症以前の行動をPD発症前のFrSBeとして家族の記憶にもとづいて後ろ向きに評価した。アパシー、脱抑制、実行機能の

3つの下位尺度点数と総得点を算出し、下位尺度の点数と総得点の素点から性、年齢、教育年数ごとに分類された標準化表を用いてそれぞれのT得点を算出した。算出されたT得点の標準値は平均が50、1SDが10となっており、点数が高いほど異常の度合いが大きいと判定される。

FAB、PD発症前の家族評価版FrSBeとPD発症後の家族評価版FrSBe、UPDRSⅢの結果を考察するとともにそれぞれの結果を統計学的に比較検討した。p<0.05を統計学的に有意と判定した。

### (倫理面への配慮)

FAB、FrSBeとも患者本人および家族に十分な説明の上同意を得た。

### C. 研究結果

FABの点数はPD群では12.7±2.4(平均±標準偏差)で健常群の14.7±1.3点と比較して有意に低下していた。また、FABの6つのサブテストでは語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO/NO/GO課題の4サブテストで点数の低下が明らかであった。FABとUPDRSⅢの間に有意な相関を認めなかった(表1)。

	人数	年齢	経過年数	MMSE	FAB	UPDRSⅢ
健常群	60	64.4 ±8.3			14.7 ±1.3	*
PD群	47	64.3 ±9.4	6.9 ±4.9	26.9 ±2.1	12.7 ±2.4	27.5 ±9.9

FABとUPDRSⅢには有意な相関なし

	FABサブテスト					
	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
健常群	1.46 ±0.73	2.67 ±0.53	2.89 ±0.31	2.79 ±0.51	2.06 ±0.80	2.94 ±0.35
PD群	1.34 ±0.91	2.06 ±0.81	2.38 ±0.96	2.55 ±0.71	1.49 ±0.71	2.91 ±0.45

表1 PD群と健常群のFABの点数の比較 \*p<0.05

PD発症前の家族評価版FrSBeの総得点は48.3±10.3点で標準化表の平均±1SDである50±10にほぼ一致した。これに対してPD発症後の総得点は61.8±13.4点であり、標準化表の平均±1SDを明らかに超えていた。加えて、PD発症後の家族評価版FrSBeの総得点は発症前の総得点と比較しても有意に上昇しており、この点からもPD発症後での行動障害の発現または進行が明らか

であった。また、3つの下位尺度ではアパシー、脱抑制、実行機能のすべてで点数の上昇が明らかであった(表2)。

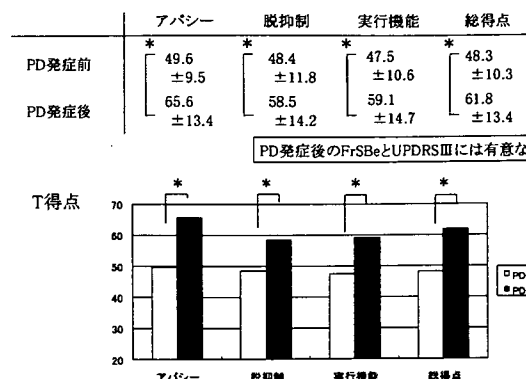


表2 PD発症前後における家族評価版FrSBeのT得点の比較

PD発症後のFrSBeとUPDRSⅢの間には有意な相関関係を認めなかった。

### D. 考察

今回、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と診断している。FABの評価には発語や手の運動を行なう課題が含まれているため、FABの点数の低下が認知機能障害を反映するのか、固縮や寡動などのパーキンソンニズムによる障害を反映するものなのかははっきりしないことがある。そのため、今回の検討では全例ともHoehn&Yahr重症度分類がⅢ以下の症例とし、重度なパーキンソンニズムを呈する症例を除外した。前頭葉は注意、記憶、言語、計算、知覚、運動などの要素的な認知機能を制御し統合している。また、全般的な認知機能の低下である認知症においても実行機能障害を認めることがある。したがって、前頭葉機能障害を評価するには全般的な認知機能と、他の要素的な認知機能が保たれていることが前提となる。そのため、今回の検討ではMMSEが24点以上で明らかな認知症を示さず、リバーミード行動記憶試験が正常な症例に限定した。また、PDには抑うつが出現することが知られている<sup>8</sup>。強い抑うつでは前頭葉機能への干渉が大きいことから、Self rating Depression Scale (SDS)が60点未満で明らかな抑うつの自覚を示す症例を除外し

た。また、幻視、意識の変容、妄想についても評価し、レビー小体型認知症の診断基準に該当する症例は除外した。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も除外した。以上の基準をすべて満たすPD患者とその家族にFABとFrSBeを施行している。

FABは標準化やカットオフの設定がなされていないためその評価基準が問題となる。FABは加齢による影響をうけると報告されており<sup>9,10,11</sup>、FABの点数を評価するには対象者の年齢を考慮して判定する必要がある。これまでの健常者におけるFABの点数の報告では、Duboisらは平均17.3点(平均年齢58.0歳)<sup>4</sup>、Appollonioらは16.1点(平均年齢57.4±17.9歳)<sup>10</sup>、Lavaroneらは15.2点(20~80歳以上)<sup>9</sup>、前島らは13.7点(平均年齢74.9歳)<sup>11</sup>、高木らは15.6点(平均年齢65.4歳)と報告している<sup>5</sup>。これらの報告からFABの点数は年齢の影響を受けていると考えられるが、PD群との比較にあたり、今回作成した健常群のFABの点数はこれまでの報告と大きな差はなかった。

今回の検討では、MMSEとリバーミード行動記憶試験が正常であるPD群でも健常群と比較するとFABの点数が有意に低下していた。また、FABはUPDRSⅢとの間に相関を認めなかった。よってFABの点数の低下はパーキンソンニズムでは説明できず、PDには前頭葉機能障害が存在していることが示唆された。

これまでのPDの認知機能障害に関する報告では、PDの認知機能障害の本質は実行機能障害であると考えられている。実行機能は目標を設定し、計画を立て、行動を効果的に行なう一連のプロセスである。実行機能障害は前頭葉機能障害の際に著明に出現するため、実行機能は前頭葉の重要な働きの一つと考えられる。PDでは基底核と前頭前野を結ぶドパミン系の回路が障害されることで前頭葉機能障害が生じることが推定されている<sup>1</sup>。これまでのPDに対する精密な心理学的検査による検討の報告では、MMSEが正常なPDにおいて実行機能検査であるTower of Londonテストが

低下していたと報告されている<sup>12</sup>。また、語の流暢性を評価するバッテリーであるWord Fluency Testを用いた流暢性の評価でも、早期のPDにおいて一定の頭文字で始まる語の想起数が低下していたと報告されている<sup>2</sup>。病初期のPDを対象とし、前頭葉機能のなかでも概念の転換、保続ないし前反応の抑制障害を評価するWCST<sup>13</sup>を用いた研究では、カテゴリー形成の障害と保続エラーが有意に高かったことが報告されている<sup>14,15</sup>。注意の持続と選択が関与するStroop testやTrail Making Testによる検討でもPDでは点数が低下していたことが報告されている<sup>16</sup>。このように、今回FABで検出された語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO/NO/GO課題の低下は、今までWCSTやWord Fluency Testなどのより精密なバッテリーで示されてきたPDにおける前頭葉機能障害の特徴と一致した。

PDでFABを検討した報告では、AppollonioらはMMSEが正常なPDでFABの点数が13.3±2.6点(平均年齢66.1歳)と低下していたとしている<sup>10</sup>。また、高木らは長谷川式痴呆スケールが正常なPDでFABの点数がFAB13.3点(平均年齢67.0±8.1歳)と低下し、サブテストでは思考の柔軟性が最も低下していたと報告している<sup>5</sup>。いずれも認知症を認めないPDにおいてFABの点数の低下を報告しているもので、我々の検討と一致している。したがって、PDの前頭葉機能障害はHoehn & YahrⅢまでの重症度であればパーキンソンニズムに影響されることなく、FABによって簡便に検出することができ、特徴もとらえることができると考えられた。

次にPD群の近親者に施行した家族評価版のFrSBeではPD発症後に相当する現在の行動障害をPD発症後のFrSBeとして評価し、発症前の行動障害を家族の記憶に基づきPD発症前のFrSBeとして後ろ向きに評価した。いずれもそれぞれの下位尺度点数と総得点を算出した。その結果、PD発症後では発症前と比較して家族評価によるFrSBeの点数が有意に増加しており、PDの運動

症状の出現後に行動障害が発現または進行することが示唆された。その特徴はアパシー、脱抑制、実行機能障害であった。FrSBeにも運動に関連する質問項目があるが、発病後のFrSBeとUPDRSⅢとの間に有意な相関を認めなかったことから、FrSBeの結果がパーキンソンニズムの影響を受けていたとは考えにくい。よって、今回施行したFrSBeはPDの前頭葉機能障害による行動障害を検出できていると考えられる。

FrSBeなどの外的な行動評価尺度の問題点として、まず、患者が生活する社会や生活様式によって判断が異なることがあげられる。FrSBeは比較的差異の少ない家庭内日常生活における行動評価に限定することで外的評価の一般性を求めている。加えて行動観察に基づいて評価をするために十分な観察を行わなければ不正確な評価を下す可能性がある。疾患の発症の前後で変化した行動障害は家族の記憶の印象に基づいているため、後ろ向きの評価は現在の行動に影響を受けてしまい、行動障害のある患者に対する家族の評価は、疾患の発症前のほうが障害の後と比べてより正常な行動として捉えられてしまう傾向がある<sup>6)</sup>。しかし、今回の結果では、PD発症前の家族評価版のFrSBeのT得点は後ろ向きの評価であるにもかかわらず標準値の50±10点にほぼ一致しており、PDを発症した後に相当する現在の行動に家族の評価は大きな影響を受けていないと考えられる。ただし、行動評価尺度は各項目に該当する頻度を5件法で評価しているため、結果の解釈にはこの点を考慮する必要がある。この点については、今回用いたFrSBeは信頼性と妥当性が吉住らにより確認され、他疾患での病状把握に役立つことも示されており正確さを犠牲にしたものではないと考えられる。

以上から運動障害が比較的軽いPDにおいてFABとFrSBeを組み合わせることで行動障害も含めた総合的な評価が可能である。近年PDでは抗パーキンソン病薬の導入によりパーキンソンニズムの改善が得られるようになってきているが、より生活

の質を高める治療をおこなうためにPDの前頭葉機能障害に注目していく必要がある。

## E. 結論

PDの前頭葉機能障害はHoehn & YahrⅢまでの重症度であればパーキンソンニズムに影響されることなく、FABによって簡便に検出することができ、従来から指摘されてきた特徴もとらえることができる。FrSBeは、PD発症の前と後において前頭葉機能障害由来の行動変化を詳細に検出できることが示された。FABとFrSBeはPDの前頭葉機能評価において臨床的に有用である。

## [参考文献]

- 1) 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.* 2003;16:193-210
- 2) Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stage of Parkinson's disease. *Brain.* 1983;106:257-270
- 3) 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。2003;55:335-340
- 4) B Dubois, A Slachevsky, I. Litvan, et al: The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55:1621-1626
- 5) 高木理恵子、梶本賀義、神吉しづから。前頭葉簡易機能検査(FAB)パーキンソン病患者における検討。脳神経。2000;54:897-902
- 6) Grace J, Stout JC, Malloy PF. Assessing frontal lobe behavioral syndromes with the frontal lobe personality scale. *Assessment.* 1999; 269-284
- 7) 吉住美保、上田敬太、大東祥孝、村井俊哉。前頭葉機能に関する行動評価尺度 Frontal Systems Behavior Scale 日本語版の標準化と信頼性、妥当性の検討。精神医学。2007; 49: 137-142
- 8) 岡本泰昌。うつ病と前頭前野。Clin Neurosci

2004;22:679-681

9) Iavarone A, Ronga B, Pellegrino L, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative data from an Italian sample and performances of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Funct Neurol* 2004;19(3):191-195

10) Appollonio I, Leone M, Isella V, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci*. 2005;26(2):108-116

11) 前島伸一郎、種村純、大沢愛子ら. 高齢者に対する Frontal assessment battery(FAB)の臨床意義について. *脳神経*. 2006;58:207-211

12) Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004;550-60.

13) 鹿島晴雄. 前頭葉機能検査・障害の形式と評価法. *神経進歩*. 1993;37:93-109

14) 金澤章、水野美邦、檜林博太郎: 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*. 2001;41:167-172

15) Litvan I, Mohr E, Williams J. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54: 25-29.

16) 山本光利. パーキンソン病・認知と精神医学的側面. 中外医学社, 東京, 2003: 182-196  
F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

## タイトル: 当院におけるパーキンソン症候群の検査入院ならびに開頭剖検例の現状

分担協力者：上坂 義和 国立国際医療センター 神経内科

○代田 悠一郎 国立国際医療センター 神経内科

小出 百合 国立国際医療センター 神経内科

黒野 裕子 国立国際医療センター 神経内科

竹内 壮介 国立国際医療センター 神経内科

山寺 みさき 同 検査部臨床病理

東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

飯塚 利彦 同 検査部臨床病理

望月 眞 同 検査部臨床病理

遠藤 久子 同 検査部臨床病理

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、開頭剖検例につき網羅的に検索することで更なるデータ蓄積に努めた。

### 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、開頭剖検例全例に関して免疫染色を含めた老年性変化の網羅的検索を行い、偶発的なレビー小体関連病理の発見に努めるとともに、正常老化の過程を示す基礎データとすることを試みた。

### 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。UPDRSなど身体所見の評価に加えて、検査内容として、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、心電図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）を標準とし、症例に応じて適宜捨選択を行った。一部の症例については、FAB や脳血流シンチも行った。

また当院で開頭剖検の同意が得られた症例（神経内科以外の症例を含む）全例に関して、国際的な基準に基づきアルツハイマー病（AD）<sup>1,2</sup> やレビー小体関連病理<sup>3</sup> のステージングが可能となるように、肉眼所見の確認、切り出し部位の選定、標本作成、ならびに免疫染色を含む各種染色を行った。

#### （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。

#### C. 研究結果

2007年1月より12月までの1年間に、5例の精査入院があった。臨床診断はいずれもパーキンソン病であった。当施設の性格上、退院後は紹介医の外来を受診するケースが多かったが、逆に2006年に当院で精査入院を経験した症例が再入院するケースも見られた。本例は、片側発症・安静時振戦ありといった特徴のために当初パーキンソン病として当院外来へ通院していたが、精査入院の結果、MRIで被殻の萎縮を認め、Hoehn-Yahr IIIとある程度進行していたにもかかわらずMIBG心筋シンチにおけるH/M比が早期像1.98、後期像1.82と著しい低下を認めなかった。このためMSA-Pの可能性が指摘されていた。同症例がおよそ半年後に体重減少のため入院した際には、前回入院時の所見を受けて、MSAに特徴的な声帯麻痺や睡眠時無呼吸の可能性なども検討した。このような症例では、初回入院時のデータに基づき、より効率的に検査計画の決定・治療方針の選択が行えたと考えられる。

一方、同時期に当院全体で114例の剖検があり、うち41例で開頭剖検があり神経病理所見を検

討可能であった（現在検討中の症例を含む）。専門医の診察を受けていない症例が多いものの、明らかなパーキンソニズムを疑わせる症例はなかった。レビー小体の出現は、2例で認められた。一例は正常圧水頭症疑い例で迷走神経背側核・青斑核などに出現していたものの、黒質での変化は乏しかった。もう一例は生前にADと臨床診断され、病理学的に確認された一例であり、扁桃核にレビー小体を認めた。

#### D. 考察

精査入院例5例の中には、紹介元に直接逆紹介となったケースが2例存在した。このような症例では、逆紹介に際して短期間でより詳細なデータを添付することができ、病診連携上も有用であったと考えられた。また、精査後も無投薬のまま経過を見ることとなった症例も2例存在し、これらの症例では検査データの経時変化・最終的な診断の妥当性などを今後もフォローする必要があると考えられた。

また当院での精査入院を経て近医紹介となった症例が新たな問題点のため再紹介となるケースもあり、このような場合には前回データをもとに効率的に検査計画・治療方針の策定が行えることが示された。

連続開頭剖検例における検討では、2例にレビー小体を認めた。正常圧水頭症が疑われた1例では、入院時にすでに著しくADLが低下していたため詳細な評価が不可能であったが、筋強剛や振戦などの症状はなく、神経病理学的に黒質での変化が比較的少なかったことに対応している可能性が考えられた。また他の一例では当科紹介歴がありADと臨床診断されていた。神経病理学的には、ADとしての変化に加えて扁桃核にレビー小体が認められた。扁桃核におけるレビー小体に関しては、タウオパチーにおいて比較的高率に認めるとの報告もあるが未だその意義が定まっていない部分もあり、症例の蓄積が重要と考えられた。

#### E. 結論

初期診断が困難であり経過も年単位にわたるパ



ーキンソニズム症例においては、できるだけ早期に短期間の精査入院を行い検査データを蓄積してゆくことが、治療上・病診連携上などさまざまな点で有用であると考えられた。

また、これら臨床診断の精度を向上させるためにも、正常老化の過程を含めた連続開頭剖検症例の蓄積が必要であると考えられた。

[参考文献]

1. H Braak et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*. 2006;112;389-404
2. H Braak and E Braak. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*. 1991;82;239-259
3. IG McKeith et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65;1863-1872

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

なし

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

東京大学におけるパーキンソン病ブレインリゾース

分担協力者：清水 潤、○松本ルミネ 東京大学医学部附属病院 神経内科

研究要旨

本年度当科に入院したパーキンソン病症例について、ブレインリゾースネットワークのデータベースに登録し、臨床情報の蓄積・分析を行った。家族歴があり、遺伝性PDの疑われる症例ではすべて心筋MIBGシンチにおけるH/M比が低下していた。

A. 研究目的

パーキンソン病(PD)症例の診断、評価、治療において重要な臨床情報をデータベースに登録し、臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

2007年1月～12月に当科に入院したPD患者の臨床情報を、ブレインリゾースネットワークのデータベースに登録し、臨床的特徴を分析した。

C. 研究結果

該当症例数は10例(男性7例、女性3例)、年齢は30～79(平均60.8)歳、経過年数1～33(平均13.6)年であった。Hoehn & Yahrステージは2.5～5(平均3.7)、初発症状は振戦4例、動作緩慢5例、筋強剛1例、入院目的の内訳は、精査：4例、DBS適応判断：2例、服薬調整：1例、肺炎の加療：3例であった。10例中4例で家族歴を認め、うち2例は若年発症(19歳、33歳)であり、遺伝子解析において、parkin遺伝子の異常が明らかになった。心筋MIBGシンチにおけるH/M比は、(当院カットオフ値 早期2.2/後期2.4)、家族歴のある4例ではいずれも正常であった。一方、家族歴がなく、特発性PDと考えられる症例では全例低下していた。

D. 考察

心筋MIBGシンチグラフィにおけるH/M比は、特発性PDにおいて低下することが知られている。遺伝性PDについては、Lewy body negativeの場合には低下しないとの報告がある。Quattroneら

<sup>1</sup>による遺伝性PD14例の報告においては、H/M比は低下、正常いずれをも呈し、同じ遺伝子異常の患者間においても一定の傾向はみられなかった。

E. 結論

遺伝性PDにおけるH/M比に関してはまだ報告が少なく、また特発性PDと同様、経過年数により低下してくる可能性もあり、今後の症例の蓄積および経時的变化の観察が重要である。

[参考文献]

1. Quattrone A. et al. Myocardial (123)metaiodobenzylguanidine uptake in genetic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 23:21-27.

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

なし

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

## 横浜労災病院におけるパーキンソン病ブレインリゾース

協力研究者：今福一郎<sup>1)</sup>、○関恒慶<sup>1)</sup>、五十川孝志<sup>1)</sup>、足立正<sup>2)</sup>

主任研究者：村山繁雄<sup>2)</sup>

1) 横浜労災病院神経内科、2) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

### 研究趣旨

本年度当院パーキンソン病ブレインリゾースに、認知症を伴うパーキンソン病(PDD) 1例、びまん性レビー小体病(DLBD) 1例が追加され、総数は21例となった。本年度追加一例は典型例だが、他一例は、レビー小体型自律神経不全症(LBPAF)で発症、レビー小体型認知症(DLB)が続発、パーキンソン病(PD)が最後に出現し、進行性前頭側頭型脳萎縮をきたした点が特異であった。神経病理学的に、萎縮部位では老人斑の蓄積も強かったが、特筆すべきは極めて高度の $\alpha$ シヌクレイン沈着であり、萎縮の原因と考えた。

### A.研究目的

レビー小体(LB)病(LBD)は、パーキンソン病(PD)、LB型認知症(DLB)、LB型進行性自律神経不全症(LBPAF)の総称であるが、他のパーキンソニズムを呈する疾患、認知症、自律神経障害を呈する症例との鑑別は必ずしも容易ではなく、病理学的に確定診断されている症例についての検討が重要である。今回、当院におけるLBD確実例を、2007年追加剖検例とあわせて報告する。

### B.研究方法

当院における連続開頭剖検例中の、PD/DLB/LBPAF全例の特徴を、入院/外来カルテ、ブレインカッティング時の臨床要約、CT/MRI/SPECT画像より確認した。本研究では、PDで一定期間経過後認知症を呈した例を、認知症を伴うPD(PDD)、当初より認知障害、幻覚等の精神症状が問題となった例をDLBと診断し、いわゆる1年ルールには従わなかった。

### C.研究結果

本年度当施設全部検例28例中開頭は9症例(32%)

であった。開頭剖検9例中4例が神経内科症例であり、うち2例がsymptomatic LBDであった。蓄積PD19例中9例が臨床的突然死であり、4例が病理学的検討でも死因不明であった。認知症はPD19例中15例に認め、抗コリン薬を内服しているのは7例であった。認知症を認めない3例のうち、1例は軽度認知障害に該当した。残りの認知症のない2例はYahr3で心疾患で死亡し、抗コリン薬を内服していた。1名の認知症の有無は不明だった。安静時振戦のないPDは15例中2例であった。安静時振戦と筋強剛の左右はよく一致していた。認知症を認めたPD15例中、経過が判明している13例のパーキンソン症状の初発から認知症の発現までは平均7.3年であった。画像ではPDで前頭側頭型、前頭側頭頭頂型脳萎縮、脳血流低下であった。

本年度追加の1例は自律神経障害で発症し、臨床経過上主に画像所見より、PDに前頭側頭型認知症の合併が疑われた。病理学的にはびまん性レビー小体病のかたちをとり、特に新皮質の $\alpha$ シヌクレイン/パチーが高度で、萎縮部位と一致した。いかに詳細を記載する。

【症例】死亡時83歳男性

【初診時主訴】立ちくらみ

【既往歴】47歳：肺炎、【生活歴】喫煙 20本/日×30年【家族歴】特記事項なし

【臨床経過】60歳時より起立性低血圧と陰萎出現。67歳時下顎の振戦あり。A病院入院し、Parkinson病、Shy-Drager syndrome 疑いにてドプス、シンメトレル開始。この頃から小字症、字の震えが出現。68歳頃から小声となり、動作緩慢と姿勢反射障害が目立ち、座位保持困難で臥床中心の生活となり、寝返り、歩行時方向転換も困難。70歳入院時、両眼とも水平方向の眼球運動制限、Myerson 徴候、寡動、筋強剛、後方突進現象、両側 Babinski 徴候を認め、不眠、夜間せん妄、起立性低血圧、陰萎、蓄尿障害、便秘を認めた。WAIS-R：VIQ114、PIQ61(筋強剛による)、TIQ88、HDS-R15/30。心電図 CVR-R 低下(1.71)、発汗テストでは発汗あり。MIBG 心筋シンチでは心筋への取り込みなし。起立性低血圧に対しドプス投与。寡動&#8226;筋強剛はネオドパストンで軽度改善。車椅子使用、介助歩行可能。71歳時B病院に紹介。在宅療養中に誤嚥性肺炎、麻痺性イレウスにて入退院を繰り返した。78歳時に起立不能、80歳気管切開、胃瘻造設。82歳胃瘻交換のため受診。四肢麻痺、拘縮があり意思疎通は瞬き、相槌。83歳肺炎にて再入院。意思疎通不能、自発運動なし。筋強剛(頸部>上肢>下肢)と両側 Babinski 徴候を認めた。MRIにて前頭側頭葉の進行性萎縮と SPECTにて同部位の進行性の血流低下を認めた。肺炎にて全身状態徐々に悪化し死亡。全経過約23年。

【最終臨床診断】自律神経症状が前景に立つパーキンソン病/前頭側頭型認知症

【全身病理所見】死後17時間7分で解剖。直接死因は肺炎であった。

【神経病理学的所見】脳重は1130g。肉眼的には、前頭・側頭葉の高度萎縮(図1)、黒質、青斑核の脱色素を認めた。前方海馬の萎縮を軽度認めた。組織学的には、萎縮の強い前頭側頭葉皮質は神経細胞脱落とグリオシスを認め、表層の海綿状変化を呈した。同変性部位は、多数のレビー小体(LB)と抗リン酸化アルファシヌクレイン抗体免疫染色陽性(Psyn-IR)神経細胞質内封入体及び dots、

neurite(LNs)とびまん性老人斑(DP)を主体とした老人斑を多数認めた(図2)。副腎髄質内神経節細胞及び神経束、皮膚・前立腺・心筋の神経束に Psyn 陽性所見を認めた。迷走神経背側運動核、青斑核、黒質はメラニン貪食像を多数認め、LBを少数、Psyn-IR 神経細胞質内封入体と dots、LNsを多数認めた。Edinger-Westphal核に多数のLBを認めた。マイネルト基底核、扁桃核、移行嗅内野、海馬CA2、前帯状回、第2側頭回、第2前頭回、縁上回に多数のLB、Psyn-IR 神経細胞質内封入体、LNsを認めた。また、中心前回、小脳歯状核に dot、LNs、Psyn 陽性神経細胞質内封入体を少数認めた。DPを中心とした老人斑を前頭側頭葉に多数、頭頂後頭葉に中等量、固有海馬、中心前回、基底核に多数認めた(Braak Stage C)。神経原線維変化(NFT)は、海馬CA2に少数、嗅内野に多数(Braak NFT Stage III、AT8 stage 3)。DLB コンセンサスガイドライン(1996,2005)に当てはめると、diffuse form(LB score 10、BBAR ステージV)であった。

【神経病理診断】レビー小体型自律神経不全症/認知症を伴うパーキンソン病新皮質型(PDDN)

【考察】レビー小体病の長期生存例で、末梢自律神経系から大脳皮質まで、広汎かつ高度にレビー小体病理が及んでいた。末梢自律神経系に高度に認められたレビー小体病理は、臨床的に前景に立った自律神経障害の責任病巣と考えられた。前頭側頭葉の進行性萎縮の背景病理は、びまん性老人斑を伴う高度のLB関連病理であったが、LB関連病理との関連が強いものと判断した。今後さらに症例の蓄積が必要である。

#### D.考察

PDD/PDD/DLBは、アルツハイマー病に比べると、症例数の割に剖検例が少なく、病理学的確定診断例に基づく検討は、極めて少ない状況が国際的に存在する。その意味で、一病院であっても、統一した臨床・病理プロトコールで蓄積していくことは、長期的には重要な意味をもつと考えられる。

本年度二例が追加され、これまでの傾向を追従する結果であったしかし、本年度追加の一例は、発