

## 症例報告

## 心筋への MIBG 集積低下をみとめ、交感神経節に局限する Lewy 小体を合併した大脳皮質基底核変性症の 1 剖検例

森 恵子<sup>1)\*</sup> 岩崎 靖<sup>2)</sup> 伊藤 益美<sup>1)</sup> 三室 マヤ<sup>2)</sup> 吉田 眞理<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は死亡時 86 歳の男性である。進行性の歩行障害、筋強剛、認知症を呈した。静止時振戦、L-dopa の反応性、自律神経障害はなかったが、MIBG 心筋シンチグラフィーの集積低下をみとめ、Lewy 小体型認知症と臨床診断された。死亡後の病理診断は大脳皮質基底核変性症であった。全身病理では心臓交感神経終末が高度に脱落しており、MIBG の集積低下を反映していた。さらに中枢神経、消化管、副腎等にはみられなかった Lewy 小体が交感神経節に局限してみとめられた。MIBG の集積低下は Lewy 小体の存在を示唆するが、その広がりまでは予見できず、また偶発的に Lewy 小体が合併する事を臨床診断の際には考慮する必要がある。

(臨床神経 2012;52:405-410)

**Key words：**パーキンソン症候群、大脳皮質基底核変性症、MIBG心筋シンチグラフィー、Lewy小体、交感神経節

### はじめに

大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) は、初老期以降に発症し緩徐進行する神経変性疾患である。主要症候は、肢節運動失行を代表とする皮質徴候、錐体外路徴候、これらの神経症候に左右差をみとめることで、それに画像所見などを加えて臨床診断されている<sup>1)~4)</sup>。しかし剖検例の蓄積から、注意・記憶障害、認知症が前景に出現する症例、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) 様の症例、左右差が明らかではない症例など、その病変分布によって多彩な症状を呈することが明らかになってきている<sup>1)~4)</sup>。今回われわれは臨床診断が困難であった CBD につき、病変分布および MIBG 心筋シンチグラフィーの影響につき考察を加えて報告する。

### 症 例

症例：死亡時 86 歳、男性 右きき

主訴：歩行障害

既往歴：喘息 非定型抗酸菌症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2001 年 (79 歳時)、転倒により左大腿骨頸部骨折をおこし、手術後自宅でリハビリを継続していたが、徐々に歩行能力が低下した。同時期より全般的に活動性が低下し、記憶力低下、失見当識が出現した。症状は徐々に進行し、81 歳時に

介助歩行困難となり入院となった。

入院時現症：血圧 120/70mmHg。意識はほぼ清明であったが、時に注意・覚醒レベルの変動をみとめた。発語は脈絡がなく、時間的失見当識など認知機能低下をみとめた。眼球運動は正常範囲で、眼振はなく、脳神経に明らかな異常をみとめなかった。ほぼ寝たきり状態で、動作緩慢、頸部・四肢体幹に鉛管様筋強剛をみとめたが、静止時振戦、ジストニアなどの不随意運動はみられなかった。両側の強制把握反射が陽性であった。腱反射は全般性に亢進し、バビンスキー徴候は両側陽性であった。Snout reflex、他人の手徴候、反射性ミオクローヌスはみとめなかった。便秘傾向であったが、起立性低血圧、排尿障害などの自律神経障害は明らかでなかった。

入院時検査所見：頭部 MRI では右優位の前頭葉、側頭葉、基底核の萎縮があり (Fig. 1A)。T<sub>2</sub>強調画像で、前頭葉主体にびまん性に皮質下白質の高信号をみとめた (Fig. 1B)。99mTc-ECD SPECT 脳血流シンチグラフィー画像では右優位の前頭葉、側頭葉、基底核への集積低下をみとめた (Fig. 1C)。MIBG 心筋シンチグラフィー画像では、H/M 比が早期像で 1.14 (正常平均 2.10) と心筋への集積低下をみとめた (Fig. 2)。

臨床経過：進行性の認知機能障害、パーキンソンニズム、および心筋への MIBG の集積低下より、Lewy 小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) と診断されて L-dopa による治療が開始されたが、効果はほとんどなく、経過中にも静止時振戦はみとめなかった。認知機能低下は注意・覚醒レベルの変動をともなって進行し、構音障害、嚥下障害、開眼失行が出現した。さらに経口摂取が困難となり、2006 年に胃瘻を造

\*Corresponding author: 小山田記念温泉病院神経内科 [〒512-1111 三重県四日市市山田町 5538-1]

<sup>1)</sup>小山田記念温泉病院神経内科

<sup>2)</sup>愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

(受付日：2011 年 10 月 3 日)

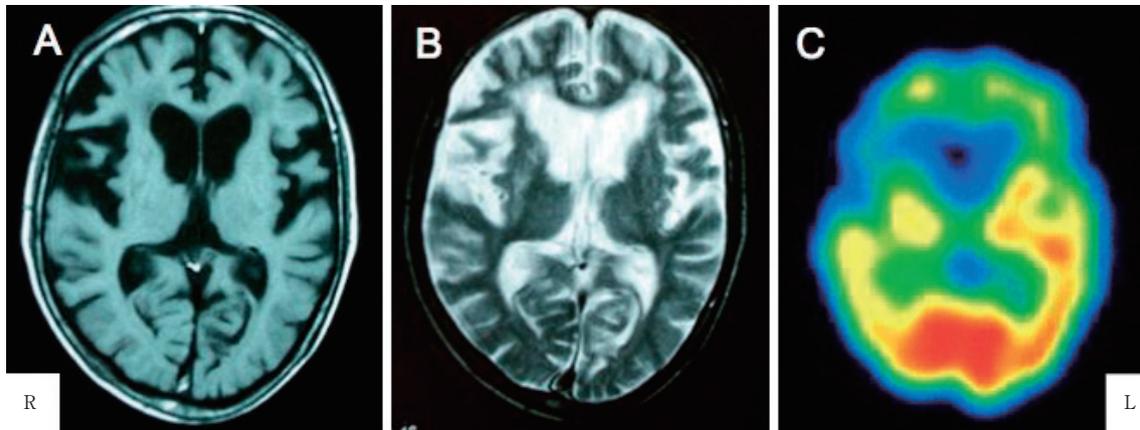


Fig. 1 Magnetic resonance imaging and 99mTc-ECD SPECT imaging of the brain, 5 years before death.

(A) T<sub>1</sub> weighted axial image (1.5T; repetition time (TR) 350 ms/echo time (TE) 17 ms) shows moderate atrophy in the frontal lobe, temporal lobe, and basal ganglia, predominantly on the right side.

(B) T<sub>2</sub> weighted axial image (1.5T; TR 3,100 ms/TE 100 ms) shows high intensity lesions in the subcortical white matter of the frontal lobe.

(C) A decrease in 99mTc-ECD accumulation in the frontal lobe, temporal lobe, and basal ganglia, predominantly on the right side.



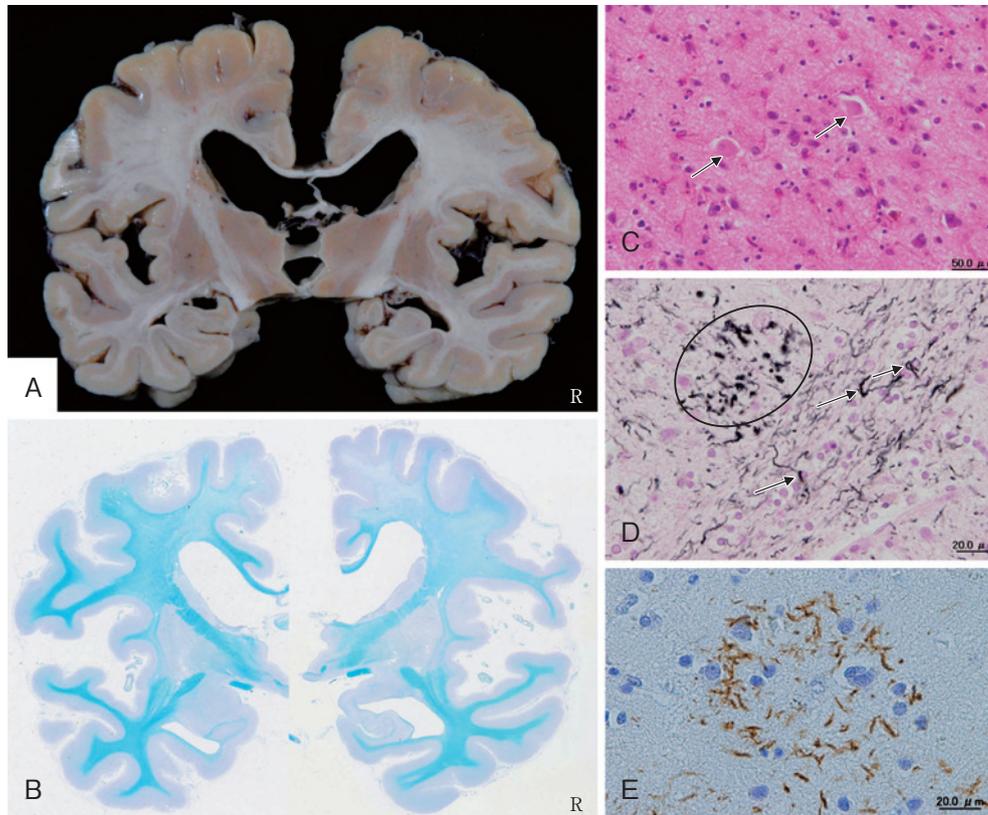
Fig. 2 [<sup>123</sup>I] meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy 5 years before death. The H/M (heart/mediastinum) ratio (early phase) is low at 1.14.

設した。その頃より無動無言状態となり、全経過7年で肺炎にて死亡した。死後15時間で解剖がおこなわれた。

神経病理学的所見：(肉眼所見) 脳重量は1,025gで前頭葉が中等度に萎縮していた。断面では右優位に両側前頭葉皮質の萎縮、皮質下白質の萎縮軟化がみられた。脳梁は菲薄化し、右優位に側脳室が拡大していた。基底核は右優位の淡蒼球主体に強い萎縮をみとめた(Fig. 3A, B)。脳幹には萎縮をみとめなかったが、中脳黒質は退色が顕著で、小脳歯状核も軽度の褐色調変性をみとめた。青斑核の色調は保たれていた。組織学

的所見では、大脳皮質は変性萎縮し、神経細胞脱落とグリオシス、皮質表層の海綿状変化をみとめた。さらに深層を中心に ballooned neuron の出現をみとめた (Fig. 3C)。白質ではUファイバーをふくめて髄鞘が高度に脱落し、強い粗鬆化をみとめた。淡蒼球、視床下核では右優位に神経細胞脱落およびグリオシスをみとめた。中脳では黒質の強い神経細胞脱落とグリオシスをみとめたが、青斑核の神経細胞脱落は比較的軽度であった。橋核、延髓の下オリブ核、舌下神経核、迷走神経背側核の神経細胞は保たれていた。また小脳は、右小脳半球に陳旧性梗塞巣をみとめた他は著変なく、小脳歯状核の変性はほとんどみられなかった。Gallyas-Braak 染色では、淡蒼球、被殻、尾状核、視床下核、大脳皮質白質に astrocytic plaque, coiled body, および多数の argyrophilic thread が出現していた (Fig. 3D)。Tuft-shaped astrocyte, Lewy 小体は中枢神経系のいずれの部位にもみとめられなかった。astrocytic plaque は抗リン酸化タウ抗体 (AT-8) による免疫染色にて陽性で (Fig. 3E)、大脳皮質や基底核には多数のタウ陽性の pretangle がみとめられた。

全身病理所見：交感神経節に Lewy 小体および  $\alpha$ -シヌクレイン陽性の構造物をみとめ (Fig. 4A, B)、心臓の交感神経終末部では神経線維が高度に脱落していた (Fig. 4C, D)。消化管神経叢、副腎、食道、残存交感神経線維には Lewy 小体および  $\alpha$ -シヌクレイン陽性構造物はみとめられなかった。延髓、脊髓中間質外側核には軽度の  $\alpha$ -シヌクレイン陽性細胞をみとめたが、嗅球、扁桃核にはみとめなかった。



**Fig. 3** A coronal section of the cerebral hemisphere at the level of the subthalamic nuclei (A), and amygdala (B). There is marked frontal lobe atrophy, ventricular enlargement with thinning of the corpus callosum, and marked atrophy of the globus pallidus. These changes are predominantly on the right side. Staining for myelin (B) reveals subcortical white matter degeneration (Klüver-Barrera staining).

(C) Ballooned neurons (arrows) in the deep cerebral cortex. Hematoxylin and eosin staining. Bar = 50  $\mu$ m

(D) Gallyas-Braak silver staining reveals coiled bodies (arrows), astrocytic plaques (oval area), and many argyrophilic threads in the putamen. Bar = 20  $\mu$ m

(E) Immunohistochemical staining using AT-8 (frontal cortex) shows Tau-positive astrocytic plaques. Bar = 20  $\mu$ m

## 考 察

本症例の臨床症状の主体は、無動および体幹の強い筋強剛に認知症をともなったパーキンソニズムであった。現行の診断基準<sup>5)</sup>に照らし合わせると、進行性の認知機能障害があり、中心的特徴である注意・覚醒レベルの変動をともなう認知機能の動揺およびパーキンソニズムをみとめた点より、probable DLB という臨床診断に矛盾は無かったと思われる。しかし、本症例のパーキンソニズムの鑑別として、初期から無動、筋強剛が主体で、さらに強制把握などの前頭葉徴候が強かった点は PSP や CBD をよりうたがう所見であった。また経過中に振戦や幻視などの症状が明らかでなく、L-dopa が無効であった点は、むしろ DLB として非典型的であった。さらに、MRI 画像にて右優位の両側前頭葉、側頭葉、基底核の萎縮、びまん性の皮質下白質の高信号をみとめ、脳血流シンチグラ

フィー画像でも基底核をふくめて左右差をみとめた点は CBD をうたがうのに十分な所見であった。しかし、臨床診断の際に重きをおかれたのは心筋への MIBG 集積が高度に低下していた点で、そのため臨床診断が DLB に傾いた。また CBD に特徴的とされる左右差をともなう肢節運動失行などの症候がなかった点も臨床診断を混乱させた要素であった。

本症例の病理学的な診断は、大脳皮質白質、基底核、脳幹、小脳にタウ陽性の神経細胞、グリア細胞が広範囲に出現し、astrocytic plaque を多数みとめた事から CBD と確定された。右優位に両側前頭葉病変が強い点の特徴的であった。CBD としては比較的典型的な病理所見であったが、本症例では Lewy 小体が交感神経節に局限して存在していた点が注目すべき特徴であった。

MIBG の心筋への集積低下は、DLB で早期から生じる事が広く知られており、多系統萎縮症、PSP、CBD などのパーキンソニズムやアルツハイマー型認知症などの鑑別の際に頻

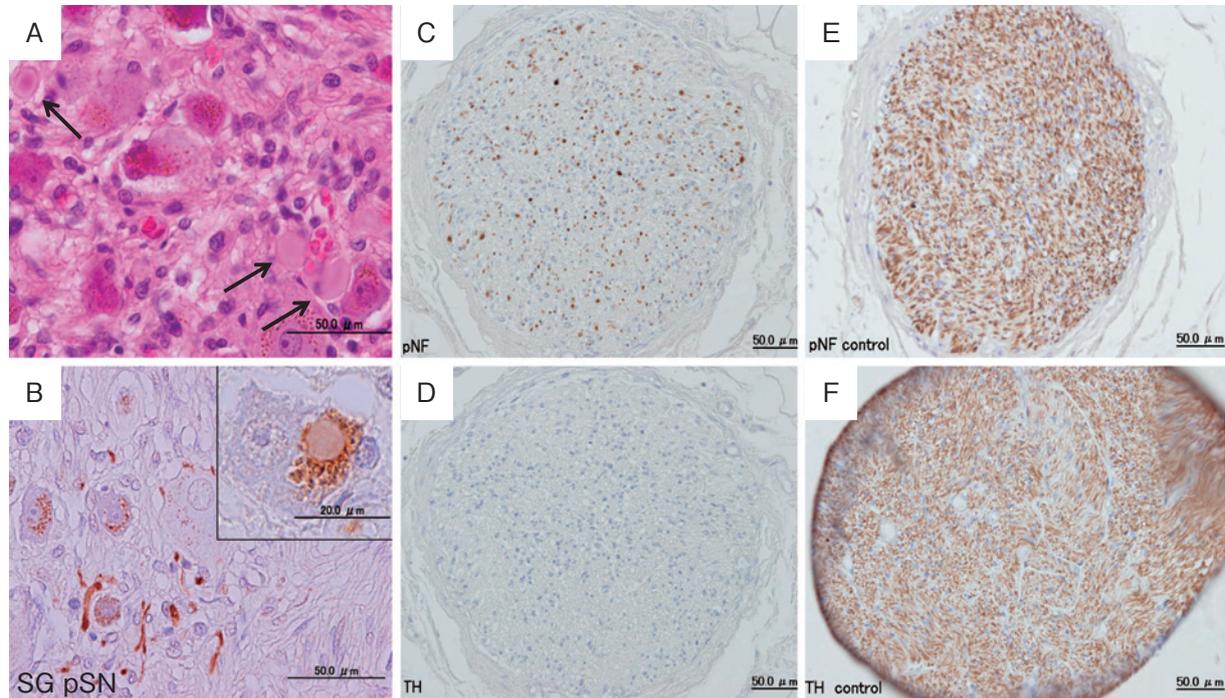


Fig. 4

(A) Lewy bodies in the sympathetic ganglion (arrows). Hematoxylin and eosin staining. Bar = 50  $\mu$ m  
 (B) Immunohistochemical staining using  $\alpha$ -Synuclein shows Lewy neuritis and Lewy body in the sympathetic ganglion. Bar = 50  $\mu$ m and 20  $\mu$ m respectively  
 (C, E) Immunohistochemical staining for phosphorylated neurofilament. (D, F) Immunohistochemical staining for tyrosine hydroxylase (TH) (C, D: this case; and E, F: control) Severe loss of nerve fibers is apparent in the sympathetic nerve endings of the heart. Bar = 50  $\mu$ m

用されている<sup>6)7)</sup>。 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が関与した心筋の交感神経線維の変性脱落がその病態である<sup>6)</sup>。 $\alpha$ -シヌクレインが心筋の交感神経線維の遠位軸索に蓄積し、逆行性に交感神経節自身にも蓄積が増加し、その後さらに病態が進行することで末梢から神経線維が消失するとされている<sup>8)</sup>。本症例は交感神経節にLewy小体をもとめ、 $\alpha$ -シヌクレイン陽性であった。心筋の神経線維は高度に脱落を示しており、MIBG心筋シンチグラフィは心筋神経線維の脱落を鋭敏に反映することが再確認された。

本例のように、病理解剖の際にみとめられるLewy小体の偶発の合併は、Incidental Lewy body disease (ILBD)として知られている。ILBDは20歳代から報告がみられるが、その出現率は60歳を境に高齢者でより高くなることが報告されている<sup>9)~11)</sup>。さらにILBDにおける交感神経節へのLewy小体の出現率は、若林らは66.7%<sup>9)</sup>、Orimoらは70%<sup>11)</sup>と高頻度であることを報告しており、MIBG集積低下例においては常にILBDの存在を考慮する必要がある。多系統萎縮症においてもLewy小体病理変化の合併によりパーキンソン病と同様の心臓交感神経の脱神経がおこることが指摘されており<sup>12)</sup>、今回のCBDにかぎらず他の変性疾患にも合併しうることを十分に認識しておく必要がある。

本症例をLewy小体、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積、病変の進行という視点から検討したばあい、発症初期にMIBGが高度に集

積低下していたにもかかわらず、7年以上病変が末梢の自律神経系にとどまっていた点は特徴的である。病理学的にはpure autonomic failure (PAF)に類似した病態といえるが、本症例ではPAFでみとめられる高度な自律神経障害は最後まで前景とはならなかった。その理由の一つとして、交感神経節にLewy小体が限局しており、中枢神経、消化管神経叢には分布しておらず、また $\alpha$ -シヌクレイン陽性構造物についても、中枢神経においては延髄、脊髄中間質外側核に軽度分布していたのみであった点が考えられる。しかし末期には無動無言状態を呈していたため、自律神経症状がめだたなかったという可能性も否定できない。

パーキンソン病病変の進行過程については、Braakらの過程がよく知られており、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積は迷走神経背側核と嗅球に出現し、その後、脳幹においては延髄から中枢へと上行し、大脳皮質へ広がっていくとされている<sup>13)</sup>。一方で、病変が末梢から進展していく可能性を示唆する症例報告もある<sup>14)15)</sup>。本症例も、Lewy小体、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積が末梢に限局していたという点から、パーキンソン病病変が末梢から始まる可能性を支持する病理所見であると考えられる。また末梢に限局したLewy小体の出現をMIBGの集積低下という形で初期からとらえる事ができた点で貴重な症例である。

本症例では全般性の活動性低下などの前頭葉症状が前景に

存在し、典型的な Corticobasal syndrome (CBS) を呈していなかったという点も、臨床診断で積極的に CBD をうたがうことができなかった要因であった。しかし最近では CBD の病理学的な症例の蓄積により、病変部位によって多彩な臨床症候がみとめられることが知られてきている<sup>4)</sup>。本症例のように、全般性の活動性低下などの前頭葉症状が前景に出ているばあい、CBD と適切に臨床診断に結びつきにくい可能性があるが、典型的な CBS を呈さない症例でも、CBD を否定する根拠にはならないということを強調したい。

MIBG の集積低下は、心臓交感神経線維の脱落を鋭敏に反映し、さらに Lewy 小体の存在を強く示唆する所見である<sup>6)</sup>。しかし、その広がりまでは予見することができない。MIBG の集積低下症例では、末梢および中枢神経系にも Lewy 小体が広がって分布している可能性の他に、Lewy 小体が末梢のみに限局して存在している可能性や、さらに本症例のように他の神経変性疾患と Lewy 小体が合併している可能性等を念頭におき、臨床診断は神経学的所見やその他の画像所見などとともに総合的におこなうことが重要である。

謝辞：本症例の病理解剖を施行していただいた小山田記念温泉病院 病理検査科・永岡昌光先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989;112:1171-1192.
- 2) Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, et al. Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain* 1994;117:1183-1196.
- 3) Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology* 1997;48:119-125.
- 4) Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-2057.
- 5) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and

management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.

- 6) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189-194.
- 7) Watanabe H, Ieda T, Katayama T, et al. Cardiac (123) I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:781-783.
- 8) Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:642-650.
- 9) 若林孝一, 高橋 均, 小柳清光ら. 老年者剖検例におけるレビー小体の偶発的出現の意義—加齢およびパーキンソン病との関連について—. *脳と神経* 1993;45:1033-1038.
- 10) Wakisaka Y, Furuta A, Tanizaki Y, et al. Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. *Acta Neuropathol* 2003;106:374-382.
- 11) Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007;17:24-30.
- 12) Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000;175:3-12.
- 13) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 14) Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, et al. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;63:1093-1095.
- 15) Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, et al. Incidental Lewy body disease restricted to the heart and stellate ganglia. *Mov Disord* 2009;24:2299-2301.

**Abstract****Decreased myocardial uptake of meta-iodobenzylguanidine in an autopsy-confirmed case of corticobasal degeneration with Lewy bodies restricted to the sympathetic ganglia**

Keiko Mori, M.D.<sup>1)</sup>, Yasushi Iwasaki, M.D.<sup>2)</sup>, Masumi Ito, M.D.<sup>1)</sup>,  
Maya Mimuro, M.D.<sup>2)</sup> and Mari Yoshida, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

We report on an autopsy case of corticobasal degeneration (CBD) with Lewy bodies in only the sympathetic ganglia. A 79-year-old man showed walking disturbance as an initial symptom, and developed dementia and bradykinesia within the next 2 years. Neurological examination revealed parkinsonism-like akinesia and rigidity in the trunk and neck without resting tremor. Brain magnetic resonance imaging showed frontal lobe atrophy predominantly on the right side. Cardiac uptake of meta-iodobenzylguanidine (MIBG) was reduced (H/M ratio: 1.14). A diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) was made, but L-dopa treatment was not effective. Seven years later he died of pneumonia. On pathological examination, the frontal cortex and white matter were degenerated, predominantly on the right side. Gallyas-Braak silver staining and AT-8 immunostaining revealed neurofibrillary tangles, pretangles, argyrophilic threads, and astrocytic plaques in the cerebral cortex and basal ganglia, confirming the diagnosis of CBD. Lewy bodies, which were not seen in the central nervous system, were seen only in the sympathetic ganglia, and a severe loss of nerve fibers was apparent in the sympathetic nerve endings in the heart. MIBG is currently used to differentiate DLB from other parkinsonisms, such as CBD, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy, because reduced cardiac uptake of MIBG represents a pathological change in the sympathetic nerve endings in the heart. However, the distribution of Lewy bodies cannot be determined from this finding. Thus, MIBG should not be used alone to confirm a diagnosis of DLB; other neurodegenerative diseases with incidental Lewy body disease, as in the present case, must be also considered.

(Clin Neurol 2012;52:405-410)

**Key words:** parkinsonism, corticobasal degeneration, cardiac <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, Lewy body, sympathetic ganglion

---