

症例報告

パーキンソン病の経過中に筋力低下と首下がりを呈し 筋萎縮性側索硬化症を合併した1剖検例

小田 真司^{1)*} 佐野 輝典²⁾ 西川 典子¹⁾
三笠 道太³⁾ 高橋 祐二¹⁾ 高尾 昌樹²⁾

要旨：症例は64歳女性。52歳時に発症したパーキンソン病の経過中、62歳時に右上肢筋力低下、63歳時に首下がりが出現した。いずれもパーキンソン病に伴う症状と解釈されL-DOPAを200 mg/日から900 mg/日まで増量されたが改善せず、64歳で筋萎縮性側索硬化症の併発と診断された。患者は緩和的治療を望まれ、その後呼吸不全と低栄養で死亡した。多系統に渡る症状を診た際は、複数病態の併存の可能性も念頭におくべきである。

(臨床神経 2021;61:373-377)

Key words：筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、Brait-Fahn-Schwartz disease、首下がり、ウェアリング・オフ現象

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略記) に筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS と略記) を合併する稀な病態は1973年にBraitらにより初めて報告され¹⁾、以降Brait-Fahn-Schwartz disease (BFS disease) として報告が散見される。本症例はその貴重な剖検例であるとともに、PD患者であるという先入観がALSの診断遅延を惹起した症例であり、臨床経過の検証を含めここに報告する。

症 例

症例：64歳 女性

主訴：首下がり、上肢筋力低下

既往歴：54歳 潜在性甲状腺機能低下症。

家族歴：特記事項なし。神奈川県出身。

現病歴：2007年(52歳)頃から、右手で小銭が取りづらくなり、歩行が緩徐になった。2008年(53歳)頃から右手の振戦が出現し、近医でPDと診断された。2012年(57歳)からL-DOPAの内服を開始し、体が動かしやすくなった。以降、L-DOPA 200 mg とエンタカポン 200 mg で症状は安定していた。2017年(62歳)頃から右手の力が入りづらくなり、ウェアリング・オフ現象による寡動と考えられた。それに伴

いL-DOPAの用量と内服回数が増やされ、2018年(63歳)1月にはL-DOPA 700 mg を1日7回に分けて内服していた。軽度のジスキネジアが出現した。右手の筋力低下が進行し、左手で食事をするようになった。9月頃から左手の力の入りづらさも自覚し、頭頸部が持ち上がらなくなった。10月に近医で、上肢筋力低下と首下がりについて精査されたが、いずれもPDによる症状と解釈された。ロチゴチンが開始されたが、首下がりが更に増悪したため中止された。2019年(64歳)1月頃から左手で食事することも困難になった。ロピニロール塩酸塩 2 mg が開始になり、L-DOPA 900 mg とエンタカポン 900 mg をそれぞれ1日9回に分けて内服していた。8月、往診医の変更をきっかけに、精査目的に当科へ入院した。

入院時現症：身長 165 cm、体重 40.6 kg (半年で 10 kg の低下)、BMI 14.9 と低体重であり、仮面様顔貌で高度の首下がりを認めた (Fig. 1)。Mini-Mental State Examination と Frontal Assessment Battery は満点で認知機能は保たれていた。脳神経では嗅覚低下を認め、嚥下障害・構音障害はないが小声だった。眼球運動は正常で、舌の萎縮はなかった。口唇と上肢に静止時振戦を認め、オン時に軽度のジスキネジアを認めた。線維束性収縮を上肢に認めた。右優位の上下肢に軽度の筋強剛があり、下肢に軽度の寡動を認め、いずれもオフ時に増悪した。上肢の寡動は筋力低下により評価困難だった。頸部のトーンスは低下し、右下肢に軽度痙縮を認めた。上肢はびま

*Corresponding author: 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 [〒 187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

¹⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

²⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

³⁾ 東京都立広尾病院脳神経内科

(Received September 17, 2020; Accepted January 27, 2021; Published online in J-STAGE on May 20, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001546

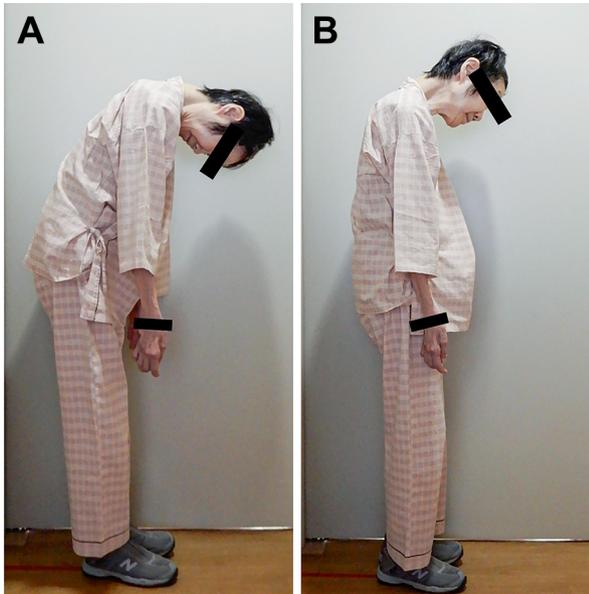


Fig. 1 The patient in an upright position.

(A) Severely dropped head in a natural standing position. (B) Improved posture when the head is voluntarily raised.

んに萎縮し、特に母指球で強かった。徒手筋力検査は頸部屈曲伸張 2、上肢近位 1/1、上肢遠位 1/3、下肢は左右差なく 4 であった。下顎反射は正常で、腱反射は上肢消失、下肢亢進。Babinski 徴候は陰性で腹壁反射は消失していた。歩行は歩幅がやや広く小刻みで、首が下がり両上肢を前方に下垂した状態で数メートルの歩行は可能だったが、オフ時は歩行不能だった。Retropulsion は突進して立ち直れず支えを要した。失調症状や感覚障害はなく、自律神経症状として頻尿と便秘を認めた。

検査所見：一般血液検査では CK 361 U/l と上昇し、アルブミン 3.8 g/dl と軽度低下を認めた。甲状腺機能は正常であり、抗核抗体や各種筋炎関連抗体、抗アセチルコリン受容体抗体はいずれも陰性だった。呼吸機能は仰臥位で肺活量 1.38 l (%肺活量 54.5%)、%努力性肺活量 59.3% と高度に低下し、動脈血液ガスで O₂ 分圧 107.8 mmHg、CO₂ 分圧 45.4 mmHg と軽度 CO₂ 貯留を認めた。神経伝導検査では上肢で複合筋活動電位の低下を認めたが筋萎縮を反映したものと考えられた。筋電図は僧帽筋、総指伸筋、大腿四頭筋で安静時に急性脱神経所見を認め、随意収縮では長持続の多相波が出現し recruitment や interference pattern も減少していた。頭部 MRI で脳萎縮を認めず、皮質脊髓路に沿った高信号もなかった。¹²³I-MIBG 心筋シンチで H/M 比は early 1.63, delay 1.40, washout rate 32.8% であり、¹²³I-ioflupane single photon emission computed tomography (SPECT) で両側線条体への集積は高度に低下していた (Fig. 2)。嚥下造影検査で誤嚥はなかった。

入院後経過：臨床経過と神経所見、画像所見から PD の診断に矛盾はないと考えた。L-DOPA によりパーキンソニズムは改善し歩行可能となるが、上肢筋力低下や首下がりに変化

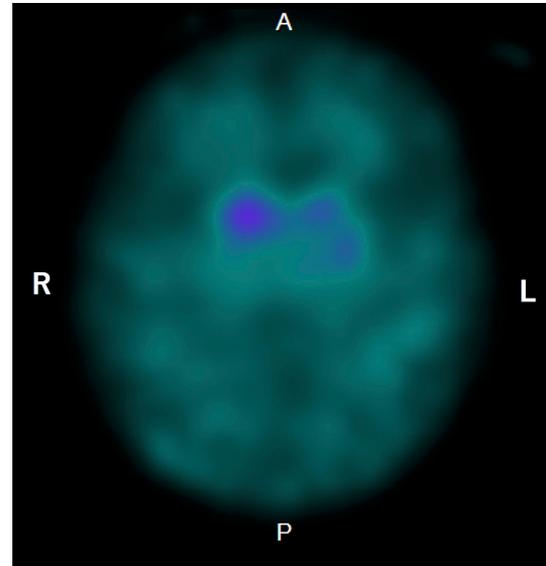


Fig. 2 ¹²³I-ioflupane SPECT of this case.

¹²³I-ioflupane SPECT of the basal ganglia shows a prominent left-side reduction in bilateral uptake. SBR (Specific Binding Ratio) = 1.49 (R: 1.52, L: 1.47). SPECT: single photon emission computed tomography.

はなかった。頻回の内服に対するストレスが強く、入院中に L-DOPA 900 mg/日から 400 mg/day まで減量したが、パーキンソニズムの悪化はなくジスキネジアは消失した。一方、2 年程度の経過で上肢筋力低下と首下がりの進行を認め、上肢の線維束性収縮、下肢腱反射亢進、呼吸機能低下の存在から運動ニューロン疾患の併発を疑った。臨床所見と筋電図所見から、updated Awaji 基準に照らし合わせ Possible ALS と考えた。

胃瘻や人工呼吸器の導入は希望されなかった。構音障害と嚥下障害が出現し、去痰困難に対し適宜吸痰と酸素投与で対応を継続し、2019 年 9 月に療養施設へ転院した。

退院後経過：転院後、頻回の呼吸苦の訴えに対して施設での対応が困難になり、他院へ転院した。線維束性収縮は舌と四肢に拡大し、下肢筋力低下の進行により寝たきりになった。食思不振と嚥下障害により経口摂取が不可能になった。2019 年 11 月、低栄養と呼吸不全で死亡した。家族の同意を得て、当院で剖検を施行した。

病理所見：脳重 1,332 g。肉眼所見では、青斑核と中脳黒質の高度脱色素 (Fig. 3A) と頸髄前根の萎縮を認めた。光顕所見では、青斑核と黒質のメラニン含有色素細胞は高度に脱落していた。抗リン酸化 α -synuclein 染色陽性の Lewy body (LB) と Lewy neurites を、脳幹では迷走神経背側運動核、黒質、青斑核に多く認めた (Fig. 3B, C)。LB は、嗅球、マイネルト基底核や、扁桃核、前帯状回といった辺縁系にも多く認めた (Braak stage 4)。脊髄の前角細胞、延髄の舌下神経核に中等度～高度の神経細胞脱落を認め (Fig. 3D)、中心前回には神経細胞貪食像を認めた。前索と側索の錐体路の髄鞘染色性低下は軽度だった。脳幹と脊髄の残存神経細胞には、抗リン酸

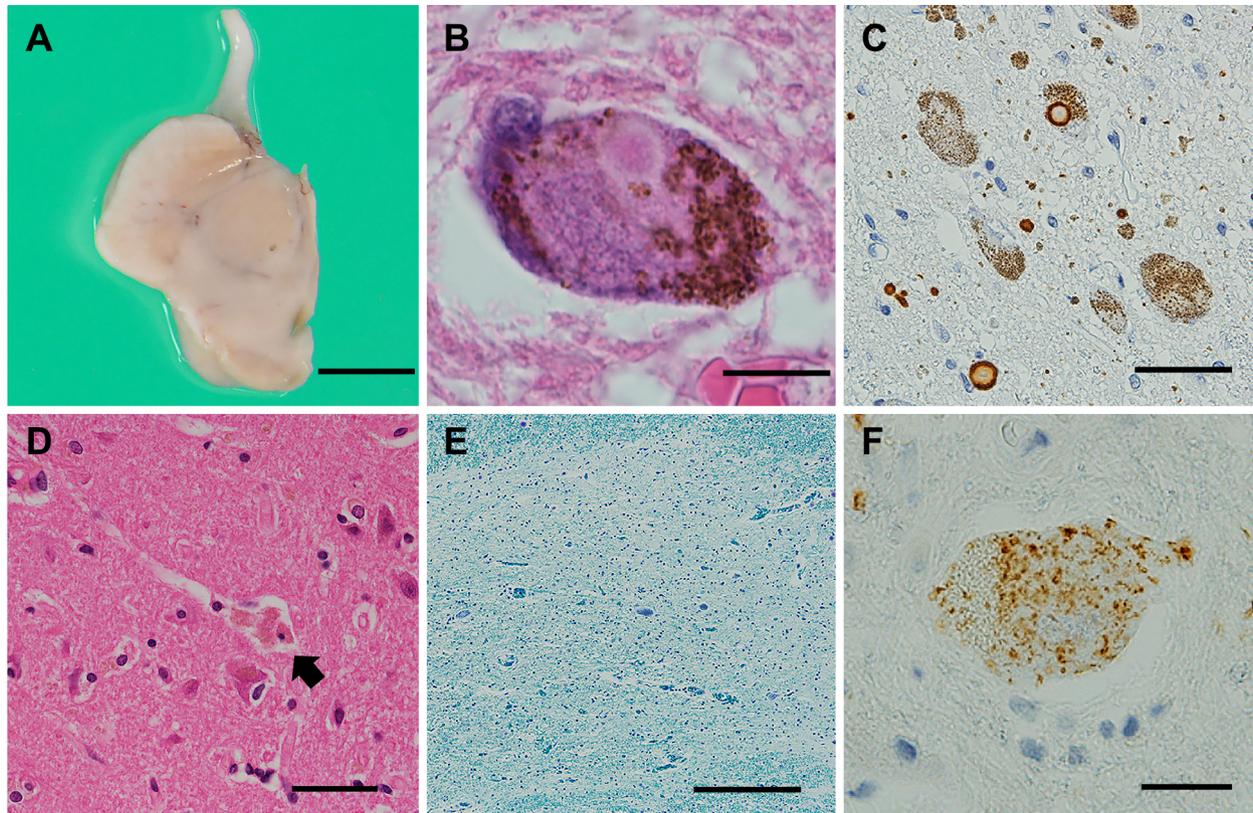


Fig. 3 Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease.

(A) Gross pathology shows marked depigmentation of the substantia nigra. (B) Lewy body in the substantia nigra (hematoxylin and eosin stain). (C) Phosphorylated α -synuclein immunoreactive Lewy bodies in the locus coeruleus (anti-immunohistochemistry using monoclonal anti-phosphorylated α -synuclein antibody). (E) Loss of neurons in the right anterior horn of the cervical spinal cord (Klüver-Barrera stain). (D) Neuronophagia in the precentral gyrus (hematoxylin and eosin stain). (F) Phosphorylated TDP-43 immunoreactive neuronal cytoplasmic deposits in the anterior horn cell of the lumbar spinal cord (anti-immunohistochemistry using monoclonal anti-phosphorylated TDP-43 antibody). Scale bars: (A) 1 cm, (B) 5 μ m, (C,F) 20 μ m, (D) 50 μ m, (E) 100 μ m.

化 TDP43 抗体 (pTDP43) 陽性所見を認め (Fig. 3E), グリア細胞質内陽性所見も認めた。Bunina 小体は認めなかった。C9orf72 に関して polyGlyAla (GA) 配列を認識する抗 GA 抗体による免疫染色で陽性の沈着を認めなかった。神経原線維変化は移行嗅内野に少数散見する程度で、老人斑や嗜銀顆粒は認めなかった。

考 察

L-DOPA 反応性 PD の発症後に偶発的に ALS を合併する症例は、1973 年に Brait らによって初めて報告され¹⁾、以降 BFS disease と称された。Brait らの症例と、その後 BFS disease として報告された症例を併せて検討すると、PD 罹患時の平均年齢は 62.4 歳 (50~73 歳) で、PD 罹患から平均 30.4 ヶ月後に ALS を合併していた^{1)~5)}。そのうち剖検された 1 例は、PD と ALS を支持する病理に加え、Argyrophilic grain disease を合併していた⁵⁾。

臨床および神経病理学的に PD と ALS はそれぞれ独立した疾患であるが、ALS 患者の 5~30% が parkinsonism を伴うこ

とや²⁾⁶⁾、ALS 患者で ¹²³I-IPT SPECT において線条体取り込みが低下していたこと⁷⁾、ALS 剖検例において淡着球・黒質・視床下核の変性を病理学的に認められることなど⁸⁾⁹⁾、二つの病態には類似点も見られる。PD と ALS が併存する疾患として、紀伊半島や Guam 島における筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex: ALS/PDC) があるが、本症例は家族歴がなく、C9orf72 遺伝子変異やいわゆるタウオパチーを示唆する所見を病理学的に認めないこと¹⁰⁾、PD の罹患から ALS 発症までの経過が 10 年と長いことから、BFS disease の病態に近い。

本症例を考察する上で重要な点は、PD の経過中に出現した複数の病態を PD に伴うものと解釈したことによって、ALS の診断に遅れが生じたことである。

PD の経過 10 年頃に出現した上肢筋力低下は、当初ウェアリング・オフ現象による寡動と解釈され、L-DOPA の投与量が増加された。筋力低下の原因が寡動によるものか、錐体路症状によるものかの鑑別は L-DOPA の反応性を見ることで可能だが、実臨床では適切な評価が難しいケースも多い。さら

に本症例が PD 患者であること、またウェアリング・オフ現象が合併し得る罹病期間だったことから、筋力低下の出現初期に他疾患の併発を疑うことは困難だった。

また PD の経過 11 年頃に出現した首下がりも、ロチゴチン導入後のタイミングであったため、当初は PD に伴う姿勢異常もしくはドパミンアゴニストによる副作用と考えられた。首下がりには PD 患者の 5~6% に出現し^{11)~13)}、ドパミンアゴニスト誘発性の首下がりには、Uzawa らによると日本人、女性、Hoehn & Yahr III 以上の患者に多かった¹⁴⁾。

一方 ALS では、病初期から首下がりを呈す患者の割合は 0.9~1.9% と頻度は多くないが¹⁵⁾¹⁶⁾、頸部屈筋群と呼吸筋の支配神経が重なることから、呼吸不全との関連が示唆されている¹⁷⁾。首下がりの機序は、PD では、前屈筋の緊張亢進や頸部ジストニアによるのに対し、ALS に伴う首下がりには頸部伸筋群の筋力低下に起因する。本症例において頸部の筋トーン亢進はなく、高度の頸部筋力低下を認めていた点から、首下がりには ALS に起因したものと考えられた。

このように、神経変性疾患の患者を長期に診療する際、経過中に生じた症状も原病に起因するものとして一元的に考えてしまう傾向がある。しかし複数の神経変性疾患が偶発的に合併する報告は散見され、PD だけではなく、多系統萎縮症¹⁸⁾や進行性核上性麻痺¹⁹⁾の経過中に ALS が合併した報告例もある。本症例では、ALS の診断が遅れた結果、当科入院時には既にエダラボンやリルゾールの投与が困難であった。多系統に渡る症状を診た際は、一元的な解釈だけではなく、複数病態の併存を念頭に診療を行い、早期診断ならびに治療介入を行うことが、患者の quality of life の向上に繋がる。また近年、本症例のように変性疾患に関連する蛋白が同一個体に複数発現する multiple pathology というコンセプトが重視され²⁰⁾、個々の病理変化が、どのように臨床症候に影響を与えるかといった問題は重要である。病理解剖による検討は、こうした知見の蓄積、ならびに診療過程の検証と今後の診療向上において非常に重要と考えられた。

謝辞：当患者をご紹介頂きました、川崎ヒューマンクリニック三橋成輝先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Brait K, Fahn S, Schwartz GA. Sporadic and familial parkinsonism and motor neuron disease. *Neurology* 1973;23:990-1002.
- 2) Concetta M, Alessio L, Valeria B, et al. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis complex (Brait-Fahn-Schwartz Disease). *J Neuro Sci* 2013;326:104-106.
- 3) Asiye ME, Ahmet KK, Aykut C, et al. Brait-Fahn-Schwartz disease: Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis complex. *Acta Neurol Belg* 2016;116:401-403.
- 4) Belin J, Gordon PH, Guennoc AM, et al. Brait-Fahn-Schwartz disease: the missing link between ALS and Parkinson's disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16:135-136.
- 5) Liang T-W, Forman MS, Duda JE, et al. Multiple pathologies in a patient with a progressive neurodegenerative syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:252-255.
- 6) Andrea C, Adriano C, Marco P, et al. Parkinsonian traits in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective population-based study. *Neurology* 2019;266:1633-1642.
- 7) Borasio GD, Linke R, Schwarz J, et al. Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [I-123] IPT single photon emission computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:263-265.
- 8) Kato S, Oda M, Tanabe H. Diminution of dopaminergic neurons in the substantia nigra of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:300-304.
- 9) 伊藤絢子. 淡蒼球・黒質・視床下核の変性を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的検討. *新潟医学会雑誌* 2019;133:21-31.
- 10) 小久保康昌. パーキンソン認知症複合. *日本臨牀* 2018;76 (増刊号 4) :355-360.
- 11) 山田人志, 片山容一, 山本隆充. パーキンソン病と首下がり. *臨床神経* 2003;43:955.
- 12) Kashiwara K, Ohno M, Tamita S. Dropped head syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1213-1216.
- 13) Fujimoto K. Dropped head in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(Suppl 7):21-26.
- 14) Uzawa A, Mori M, Kojima S, et al. Dopamine agonist-induced antecollis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2408-2411.
- 15) Gourie-Devi M, Nalini A, Sandhya S. Early or late appearance of "dropped head syndrome" in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:683-686.
- 16) Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1365-1371.
- 17) Tanikawa S, Tanino M, Wang L, et al. Autopsy findings in the early stage of amyotrophic lateral sclerosis with "dropped head" syndrome. *Neuropathology* 2019;39:374-377.
- 18) Testa D, Tiranti V, Girotti F. Unusual association of sporadic olivopontocerebellar atrophy and motor neuron disease. *Neurol Sci* 2002;23:243-245.
- 19) Fujita K, Matsubara T, Miyamoto R, et al. Co-morbidity of progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis: a clinical-pathological case report. *BMC Neurol* 2019;19:168-175.
- 20) Power MC, Mormino E, Soldan A, et al. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia. *Ann Neurol* 2018;84:10-22.

Abstract**Amyotrophic lateral sclerosis with muscle weakness and dropped head during the course of Parkinson's disease: an autopsy case**

Shinji Oda, M.D.¹⁾, Terunori Sano, M.D.²⁾, Noriko Nishikawa, M.D., Ph.D.¹⁾,
Michita Mikasa, M.D., Ph.D.³⁾, Yuji Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masaki Takao, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

²⁾ Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

³⁾ Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

A 64-year-old female developed Parkinson's disease at the age of 52 years. She experienced muscle weakness in the upper right extremities and dropped head at 62 and 63 years, respectively; both symptoms were considered to be associated with Parkinson's disease (PD). The dosage of L-DOPA was increased from 200 mg/day to 900 mg/day; however, her neurological symptoms did not improve. Eventually, she was diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at 64 years. She was placed under palliative care, and died of respiratory failure and malnutrition. Neuropathologic findings were consistent with the coexistence of PD and ALS. In fact, there were α -synuclein immunoreactive Lewy bodies (Braak stage 4) as well as TDP-43 immunoreactive deposits in the motor nuclei at the level of brainstem and spinal cord. Therefore, coexisting pathologies must be taken into account in a patient showing multi-system symptoms.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:373-377)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, Brait-Fahn-Schwartz disease, dropped head, wearing-off phenomenon
