

図 7d: 橋では、AT8 染色陽性の tangle, threads が多数認められる。

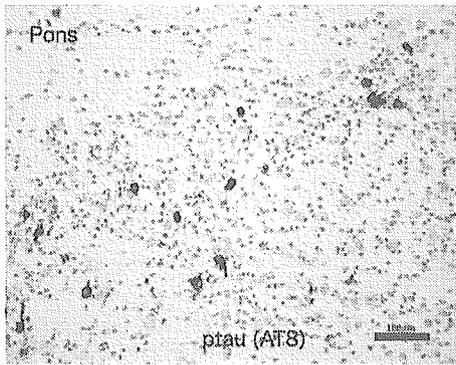


図 8

図 8a:60 代男性。病期 9 年のパーキンソン病。神経病理学的診断は、PDD/DLB neocortical form である。正中矢状断での中脳被蓋の面積は 113.8 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.222 であり、PSP とは大きく異なる。



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

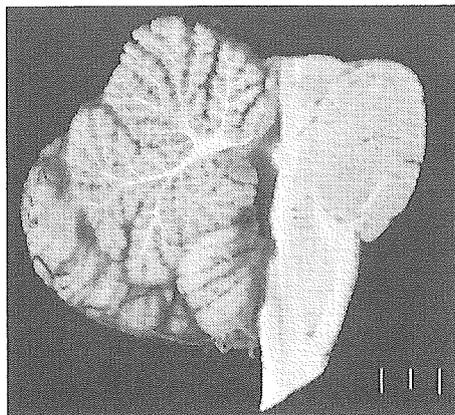


図 8c

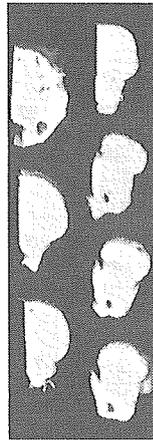


図 8d: 黒質の HE 染色。Pale body with Lewy body (→) が捉えられる。

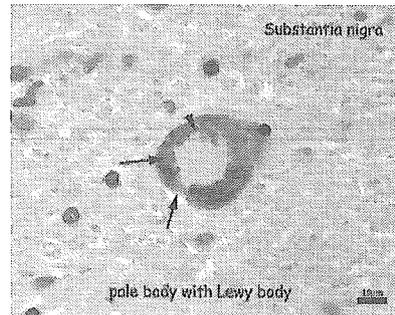


図 7 : 7a:60 代女性、MSA-c 症例。橋底部には横走線維変性を反映する十字状の高信号が、プロトン密度強調画像で捉えられる。

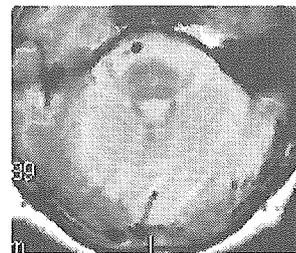


図 7b:矢状断画像では、橋底部の萎縮が明瞭である。中脳被蓋面積は、130 平方ミリ、被蓋/橋面積比は、0.348 である。



図8：80代女性。T2強調画像で被殻外側を縁取るように低信号強度が捉えられ、右優位に萎縮も疑われる。MSA-pに合致する所見である。

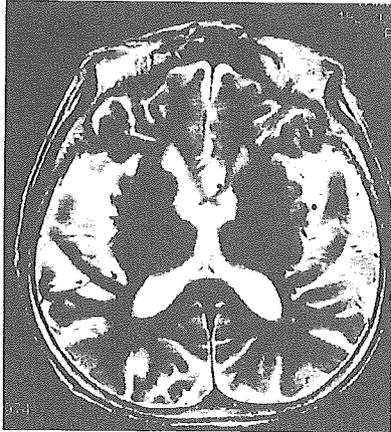
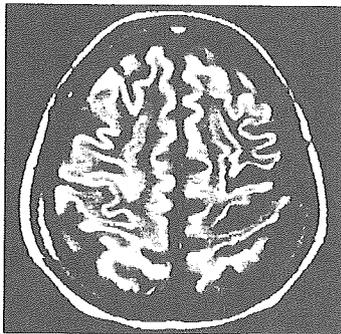


図9：50代女性、CBD。左中心溝近傍の皮質には高度萎縮が認められる。左右差の明瞭な皮質萎縮で、CBDを示唆する。



マルチトレーサ PET によるパーキンソン病の研究

分担研究者：石井賢二¹⁾

研究協力者：石渡喜一¹⁾、木村裕一¹⁾、織田圭一¹⁾、川崎敬一¹⁾、村山繁雄²⁾、金丸和富³⁾、
三谷和子³⁾、齊藤祐子⁴⁾、三品雅洋¹⁾⁵⁾、鈴木正彦¹⁾⁶⁾、橋本昌也¹⁾⁶⁾

1) 東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究施設、2) 同・神経病理、

3) 東京都老人医療センター・神経内科、4) 同・病理

5) 日本医科大学神経内科

6) 東京慈恵会医科大学神経内科

研究趣旨 (10 ポイント程度)

従来のポジトロン CT (PET) によるパーキンソン病 (PD) 研究は、一つの検査法で、少数の臨床診断例を横断的に評価するのがほとんどであった。我々は、脳ブドウ糖代謝、ドパミン系神経節前・節後機能、シグマ受容体、アデノシン受容体などを PET により複合的に評価すると共に、経時的な観察を行い、診断の確かな症例、特に剖検所見と PET の対比ができる症例を蓄積している。PET 画像を病理診断、臨床症状や形態画像診断とも有機的に関連づけてブレインリゾースを構築し、これにより PD の病態を理解し、早期診断や治療法の開発に貢献することを目指す。これと共に、PD 診療における PET 検査の意義を積極的に明らかにしてゆきたい。今年度は脳ブドウ糖代謝画像によるアルツハイマー病とレビー小体型認知症の鑑別診断、パーキンソン病線条体におけるシグマ 1 受容体の変化について検討した。

I アルツハイマー病とレビー小体型痴呆症の FDG-PET 所見 -剖検病理診断確定例における検討-

はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) は、老年者の認知症においてアルツハイマー病 (AD) に次いで頻度の高い疾患である。パーキンソン病に認知症を伴ってきた場合、DLB と同様にレビー小体が皮質に広がったために生じたものなのか、AD やその他の変性型認知症が合併したものなのか、臨床的に鑑別することは必ずしも容易ではない。脳血流 SPECT や FDG-PET は変性型認知症の鑑別診断に有用な検査法で

あるが、特に DLB と AD は共に頭頂側頭領域の代謝低下を特徴としており、機能画像で両疾患を明瞭に区別することは、やはり容易ではない。そこで FDG-PET により、DLB と AD を区別するための特徴を、剖検により診断の確定した AD と DLB の生前に撮影した FDG-PET 画像から抽出することを試みた。

対象および方法

画像の特徴抽出の対象としたのは、東京都高齢者ブレインバンクに登録され、病理診断が AD および DLB であった症例のうち、生前に東京都老人総合研究所附属診療所において FDG-PET 検査を受けた症例 9 例 (うち AD 4

例：69-79 歳、PET と剖検の間隔 28.4 ± 19.4

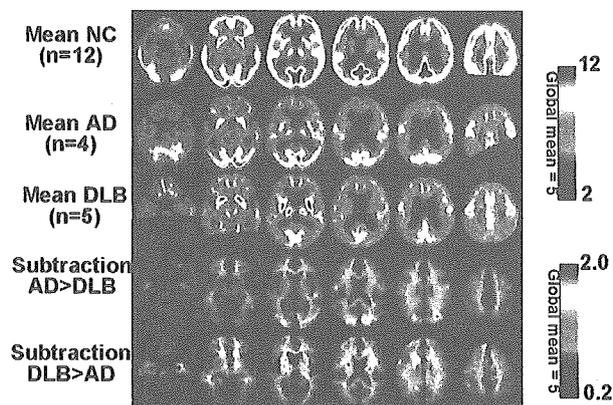


図 I-1 病理診断の確定したアルツハイマー病とレビー小体型認知症の平均 FDG 画像とその差分画像を健常人の平均画像と共に示す。後頭葉、側頭葉聴覚領の代謝はアルツハイマー病で相対的に高く、前頭眼窩面、海馬、線条体、視床、補足運動野の代謝はレビー小体型認知症で相対的に高い。

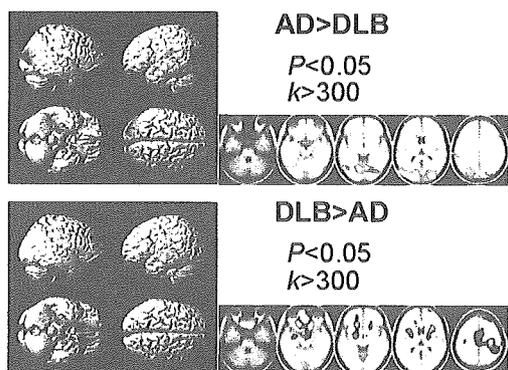


図 I-2 統計画像 (SPM) による FDG 画像の比較。AD 群で有意に代謝の高い部位 (上段) と、DLB 群で有意に代謝の高い部位 (下段) を脳表画像と体軸断層画像上に表示。後頭葉の代謝はアルツハイマー病で相対的に高く、前頭眼窩面、海馬、線条体、視床、補足運動野、一次運動感覚野の代謝はレビー小体型認知症で高い。

月、DLB 5 例：50-78 歳、間隔 24.0 ± 21.4 月) の画像を健常人 12 例 (46-77 歳) と比較した。各被検者の画像を解剖学的に標準化し、関心領域法と SPM により 3 群を比較した。PET 検査は東京都老人総合研究所倫理委員会で承諾されたプロトコルに基づき、各被検者から文章で承諾を得た後施行した。

結果

AD、DLB とも側頭頭頂領域で広範な代謝低下を認めたが、従来報告されているとおり DLB

では後頭葉の代謝低下がより高度であるのに対し、AD では前頭葉内側・眼窩面、側頭葉下部の代謝低下がより高度であった。一方、DLB では線条体、一次運動野、補足運動野の代謝が相対的に高い傾向が見られた。

考察

これらの特徴は機能画像による AD と DLB の鑑別に有用な所見と考えられた。特に、AD と DLB を直接比較したときに両疾患で相反する傾向を認める部位の計測値の比をとることで、両疾患をより明瞭に区別することができる可能性がある。そこで、DLB で相対的に低い傾向にある後頭葉と、逆に高い傾向にある線条体や海馬の比を機能画像における両疾患の鑑別の指標として提案する。

まとめ

剖検診断の確定した AD と DLB 症例における、FDG-PET 画像の特徴を検討した結果から、両疾患を鑑別する指標として後頭葉に対する線条体と海馬の代謝比を用いることを提案した。

文献

1. Minoshima S et al. Ann Neurol 358-365, 2001
2. Higuchi M et al. Exp Neurol 247-256, 2000
3. Murayama S et al. Neuropathology 254-260, 2004
4. Saito Y et al. J Neuropathol Exp neurol 742-749, 2004
5. Ishii K et al. Alzheimer's & Dementia S49, 2005

II アルツハイマー病とレビー小体型痴呆症の FDG-PET 所見 -軽度認知障害例における検討-

はじめに

前節で FDG-PET によるアルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) の鑑別の指標を提案したが、この指標が早期鑑別診断に適用できるかどうかを、認知機能低下の軽い症例を対象として検討した。

対象および方法

FDG-PET 以外の所見 (1 年以上の臨床経過、髄液バイオマーカー測定値、MIBG シンチ) により臨床診断が得られ、かつ FDG-PET 施行時に MMSE が 24 点以上であった AD 18 例 (72.3 ± 5.9 歳) と DLB 10 例 (74.6 ± 9.5 歳) を対象とし、健常老年者例 40 例 (72.2 ± 6.5 歳) と比較した。各被検者の画像を解剖学的に標準化し、関心領域法と SPM により比較した。PET 検査は東京都老人総合研究所倫理委員会 で承諾されたプロトコルに基づき、各被検者から文章で承諾を得た後施行した。

結果

両群とも後部帯状回や側頭頭頂葉の代謝低下

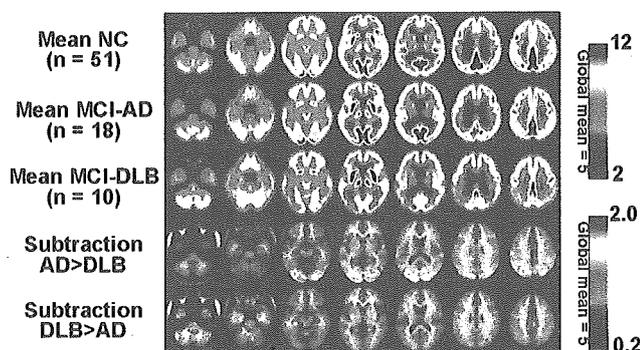


図 II-1 臨床的に診断された早期のアルツハイマー病とレビー小体型認知症の平均 FDG 画像とその差分画像を健常人の平均画像と共に示す。後頭葉、側頭葉聴覚領の代謝はアルツハイマー病で相対的に高く、小脳歯状核、前頭眼窩面、海馬、線条体、視床の代謝はレビー小体型認知症で相対的に高い。

が共通に見られるが、AD 群では DLB 群に比べ後頭葉の代謝が相対的に高く ($p < 0.01$)、逆に線条体、海馬の代謝が相対的に低かった ($p < 0.01$)。海馬/後頭葉比 ($p < 0.0002$) と線条体/後頭葉比 ($p < 0.001$) は両群で有意に異なり、2 群を良好に分離できた。

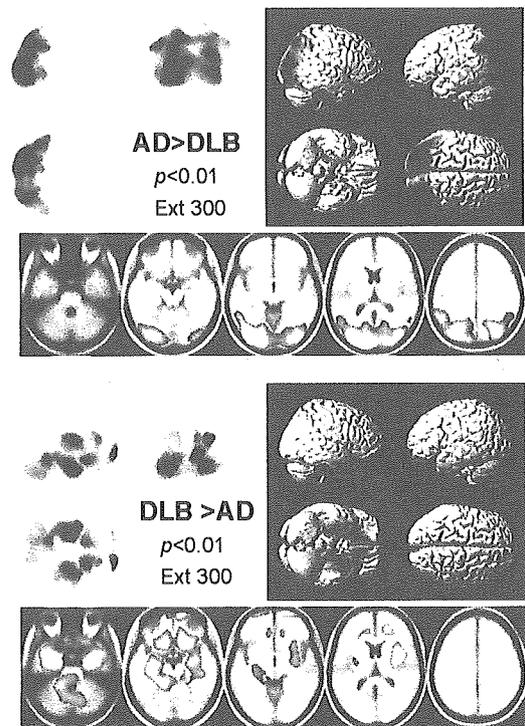


図 II-2 統計画像 (SPM) による FDG 画像の比較。AD 群で有意に代謝の高い部位 (上段) と、DLB 群で有意に代謝の高い部位 (下段) を脳表面像と体軸断層画像上に表示。後頭葉の代謝はアルツハイマー病で相対的に高く、前頭眼窩面、海馬、線条体の代謝はレビー小体型認知症で高い。

考察

病理診断確定例の生前の PET 画像の特徴から、鑑別のための指標を提案したが、この指標を用いると早期例においても両者をよく分離することができ、これらの画像の特徴は病初期からみられる特徴であることがわかった。病理診断確定例においては DLB で線条体の代謝亢進が目立っており、線条体/後頭葉比が鑑別診断に最も有効ではないかと予想されたが、実際には海馬/後頭葉比の方が両疾患の分離が良好であった。これは、DLB 早期例で

はパーキンソン症状が比較的軽く、線条体の代謝亢進がそれほど目立たないこと、一方、

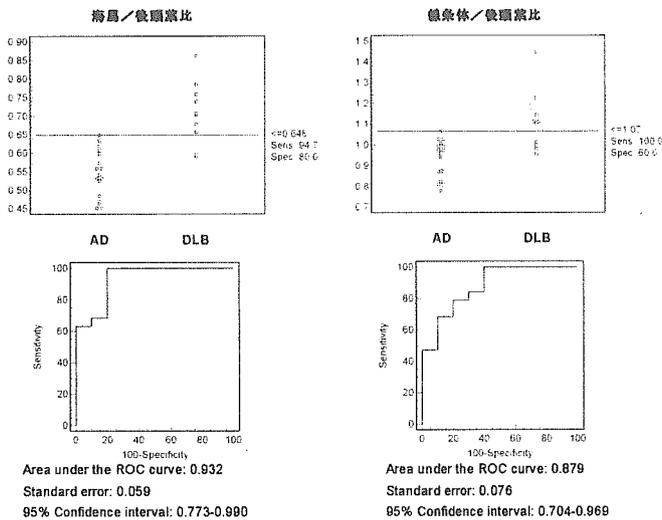
Ⅲ パーキンソン病におけるシグマ1受容体の変化

はじめに

シグマ受容体は発見当初オピオイド受容体のサブタイプとして分類されていたが、その後クローニングされ、独立した受容体と考えられるようになった。シグマ受容体の機能に関してはまだ不明な点が多いが、アルツハイマー病、統合失調症、うつ病、脳虚血などにおける変化が記載されている。シグマ受容体はドパミン神経末端にも存在し、その作用はグルタミン受容体と拮抗する。シグマ受容体の刺激によりドパミン遊離が抑制されることが報告されている。従って、パーキンソン病において、シグマ受容体を介した神経伝達に何らかの変化が生じている可能性が考えられる。われわれは世界に先駆けて、シグマ受容体を標識する PET 薬剤[C-11]SA4503 を開発し、ヒトにおける測定を開始した。この検査法を用いて、パーキンソン病におけるシグマ受容体の変化について検討した。

対象および方法

臨床的にパーキンソン病と診断され、更にドパミン系 PET で節前機能の低下、節後機能の保存のパーキンソン病パターンが確認され、抗パーキンソン病薬の投与により症状が改善した症例 7 例 (44-81 歳) を対象とし、健常者 7 例 (45-71 歳) と比較した。[C-11]SA4503 を静脈内投与した後、90 分間のダイナミックスキャンと経時的動脈血採血を行い、血漿中の放射能濃度と未代謝物の割合を測定した。線条体の各部位 (caudate, anterior putamen, posterior putamen) に関心領域 (ROIs) を置き、得られた経時的放射能濃度曲線と血液データを two tissue two compartment model により解析し、シグマ1受容体結合能を計測した。検査は東京都老人総合研究所倫理委員会で承認されたプロトコルを用い、各被検者からは文



図Ⅱ-3 FDG-PET 画像における海馬/後頭葉比と線条体/後頭葉比による AD と DLB の鑑別診断の ROC 解析。前者のカットオフ値を 0.65、後者を 1.07 と設定したとき、正診率はそれぞれ 95%、88%が得られた。

AD 早期例では塩酸ドネペジルを投与されている例が最近は多く、その影響で線条体の代謝が亢進気味となっている症例が多かったことの二つの要因により、両疾患における線条体代謝の差が目立たなかったことを反映していると考えられた。

まとめ

AD と DLB の早期例における FDG-PET による鑑別診断を試みた。剖検診断確定例の解析から抽出された特徴を反映した指標である海馬/後頭葉比および線条体/後頭葉比を適用すると、AD と DLB をよく分離することができ、正診率は 95%であった。

文献

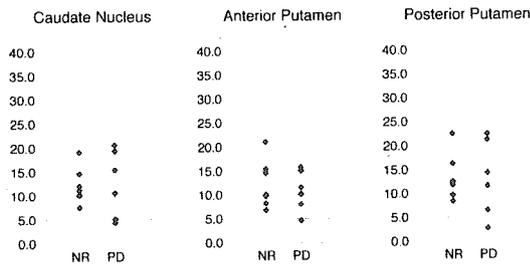
1. Minoshima S et al. Ann Neurol 358-365, 2001
2. Higuchi M et al. Exp Neurol 247-256, 2000
3. Ishii K et al. Alzheimer's & Dementia S49, 2005

書で同意書を得た上で施行した。

結果

各領域におけるシグマ1受容体結合能を図III-1に示す。左右線条体の平均値でみると、個々人で測定値にバラツキが大きく、PD群と健常人で

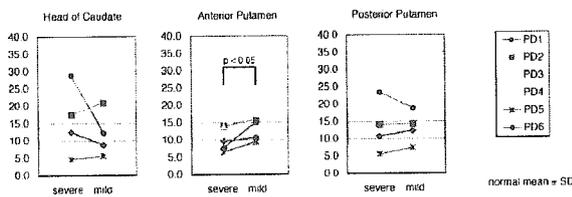
シグマ1受容体結合能



図III-1 各領域のシグマ1受容体結合能の左右平均値をプロットした。個々のばらつきが大きく、統計学的な有意差は認めなかった。NR = 健常人、PD = パーキンソン病患者。

群で統計学的に有意な差は認められなかった。

PDにおける線条体シグマ受容体の左右差



図III-2 Sigma₁受容体結合能について、個々のパーキンソン病患者の症状の強い方（症状の反対側）と対側を比較した。被殻吻側では、paired t test で有意に病側が低下していた。尾側も、1例を除き、症状が強い側が低下している傾向があった。尾状核頭部では症状が強い側のばらつきが大きかった。

そこで、個々のパーキンソン病患者において臨床症状の強い方に対応する線条体と対側とを比較した（図III-2）。被殻吻側では、優位側のシグマ1受容体結合能が対側よりも低い傾向があり（ $p < 0.05$ ）、尾側被殻でも同様の傾向が認められた。尾状核では優位側のシグマ1受容体結合能にバラツキが大きかった。

考察

パーキンソン病患者の被殻において、黒質線条体ドパミンニューロン終末が変性しているため、同所に存在するシグマ1受容体が減少していることが推定され、今回の結果は変性を反映している可能性がある。また、神経端末におけるシグマ1受容体が減少すると、拮抗する興奮系の伝達が優位となり、その結果ドパミン放出が相対的に増加すると考えられる。従って、今回観察された優位側被殻におけるシグマ1受容体の減少は、パーキンソン病患者において、ドパミン系神経伝達機能の低下を代償する変化である可能性もある。

まとめ

パーキンソン病患者脳におけるシグマ1受容体結合能をPETで測定し、優位側の被殻において結合能が低下していることがわかった。

文献

1. Ishii K, et al. Neuroimage, S985, 2001
2. Mishina M, et al. Acta Neurol Scand 103-107, 2005

高齢者連続剖検例マスタディーから得たパーキンソン病 ブレインリゾース神経病理診断のためのプロトコルの提唱

(分担) 研究者 齊藤祐子¹⁾ 2)

研究協力者 原田三枝子²⁾, 池村雅子²⁾, 仙石鍊平²⁾, 初田裕幸²⁾, 崎山快夫²⁾, 村山繁雄²⁾

1) 東京都老人医療センター剖検病理、2) 東京都老人総合研究所 高齢者脳ゲノム

研究趣旨

パーキンソン病を含めたレビー小体病の神経病理診断を、一般病院病理部で行うための標準プロトコール作成を検討。高齢者ブレインバンク中、半脳凍結保存を行った連続開頭剖検 430 例と他施設よりの依頼例を対象。固定の差異を比較、切り出し部位について、各種国際基準の必要部位を網羅するよう検索し、最小限必要部位を抽出。一般化を考え市販のものを使用。切片の最適厚を検討。染色はヘマトキシリン・エオジンを標準とし、各種特殊染色を検討。免疫染色は自動免疫染色装置を用い、検査会社とも検討。結果は、中性ホルマリンに 7-13 日固定が最適で、切り出し部位は最低 17 箇所、ティッシュプロセッサの設定を決定。スライドは免疫染色にシラン、鍍銀染色にアルブミンコート、厚さは 6 μ m が最適。鍍銀染色は、ビルシヨフスキーが最も簡便。免疫染色の至適抗体濃度と賦活法を決定。多施設・検査会社でプロトコールを施行、診断法を普及しつつある。

はじめに

高齢化に伴いパーキンソン病(PD)やレビー小体病(LBD)は common disease となってきたが、我が国では剖検例が少なく、臨床診断が必ずしも妥当でない。全身疾患としての検索など、PD は未知な部分が多い。診断・治療法の発展のため、どの施設でも一定水準の病理診断を可能にする必要がある。当施設はその標準化を担う責務がある。

問題はあるものの現在アルツハイマー病病理診断の国際標準とされている Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) の利点にならない、①普遍性があり②簡便であり③結果に施設間の差が少ないプロトコールを作成する。

対象および方法

東京都高齢者ブレインバンクリゾース内で、2001 年 7 月からの、半脳迅速凍結保存を行った、連続開頭剖検例 430 例。および他施設からの依頼染色切片と依頼固定後脳を対象とした。

高齢者ブレインバンクリゾースプロトコールとして多数例の詳細な検討から必要最低限の検索事項の抽出を行う形をとり、多施設からの依頼サンプルの問題点・改善法を明らかにするとともに、汎用性のある方法を検討した。

高齢者ブレインバンクプロトコールは、右脳は凍結前に冠状断スライスを作成し、所見の確認後、計 10 箇所を採取し、4%パラフォルムに 48 時間固定。左脳は、20%中性緩衝ホルマリン(pH7.4 和光純薬社 #068-01727)に 7-13 日固定。ブレインカッティングカンファランスで詳細に臨床・画像・病理所見と対応、切り出し部位を決定。パラフィン包埋には、自動包埋装置ティッシュ・プロセッサ(サクラ精機 ETP-270B)を使用。各種変性疾患診断のための国際標準部位(CERAD の指定部位、Braak 分類の推奨部位、レビー小体型痴呆コンセンサスガイドラインの指定部位、進行性核上性麻痺診断部位を網羅)を切り出し、脊髄 14 箇所5ブロック、脳 26 箇所を市販のプラスチックカセットを使用し、作成。切片の厚さを 6 μ m とした。一般染色としてヘマトキシリン・エオ

ジン染色を基準とし、特殊染色としてクリューバールバレー、ガリアス・ブランク、改良メセナミン銀、ビルショフスキー染色を施行。

方法を学会での報告や染色を見学してもらった方たちで公表。免疫染色は多数例を短時間で、安定した結果が得られる Ventana NX を使用。切片は 6 μm 厚シランコートスライド(マツナミ)を使用。主要抗体の濃度、賦活法を表 1 に示す。また、検査会社にも方法を公表し、同様の結果を目指した。

結果

多施設でも可能な範囲で固定法を一定にする努力を行い、染色性の改善をみた。染色結果を図 1 に示す。また PD や LBD のみならず高率に合併するタウオパチー病変の伸展の状況を検討し、ステージングを試みた(文献 1-3)。その結果から一般病院で処理・評価可能な量の切り出し部位を 17 箇所抽出した(図 2)。病理診断を確実にを行うことにより、施設によっては PD や LBD の剖検数も増えつつある。検査会社でも施行準備が進んでいるが、現段階では高価である。パーキンソン病ブレインリゾースネットワーク加盟施設で、固定法・固定時間を高齢者ブレインバンクと同じにする、あるいは固定方法・固定時間はなるべく当方にあわせる方法では前者が優れている。

考察

神経病理診断に興味を持つ医師・技師が居れば、本プロトコルの施行は可能である。さらに当施設の処理能力に左右されない病理診断システム構築のため、日本全国どこでも対応可能な検査会社への依頼システムを構築したい。しかし、経費をどこから支出するかが問題であり、自己施設で試み、参照に検査会社委託を利用する方法で検討中である。

まとめ

CERAD と同様の観点にたち、レヴィー小

体病の病理診断のための Minimal requirement を提唱した。

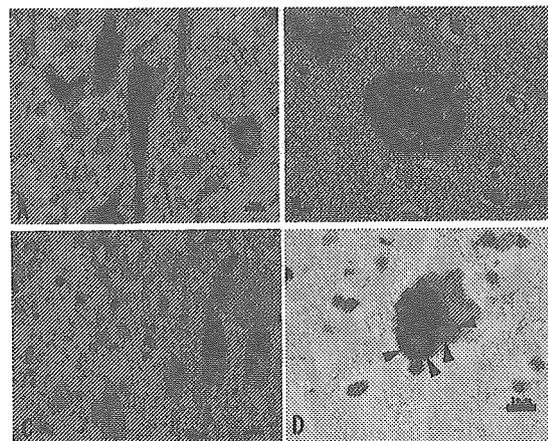
文献

1. Saito Y et al. J Neuropath Exp Neurol 644-654: 2003.
2. Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol 911-918, 2004
3. Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol 742-749, 2004

表 1 主要な抗体とその濃度、賦活法

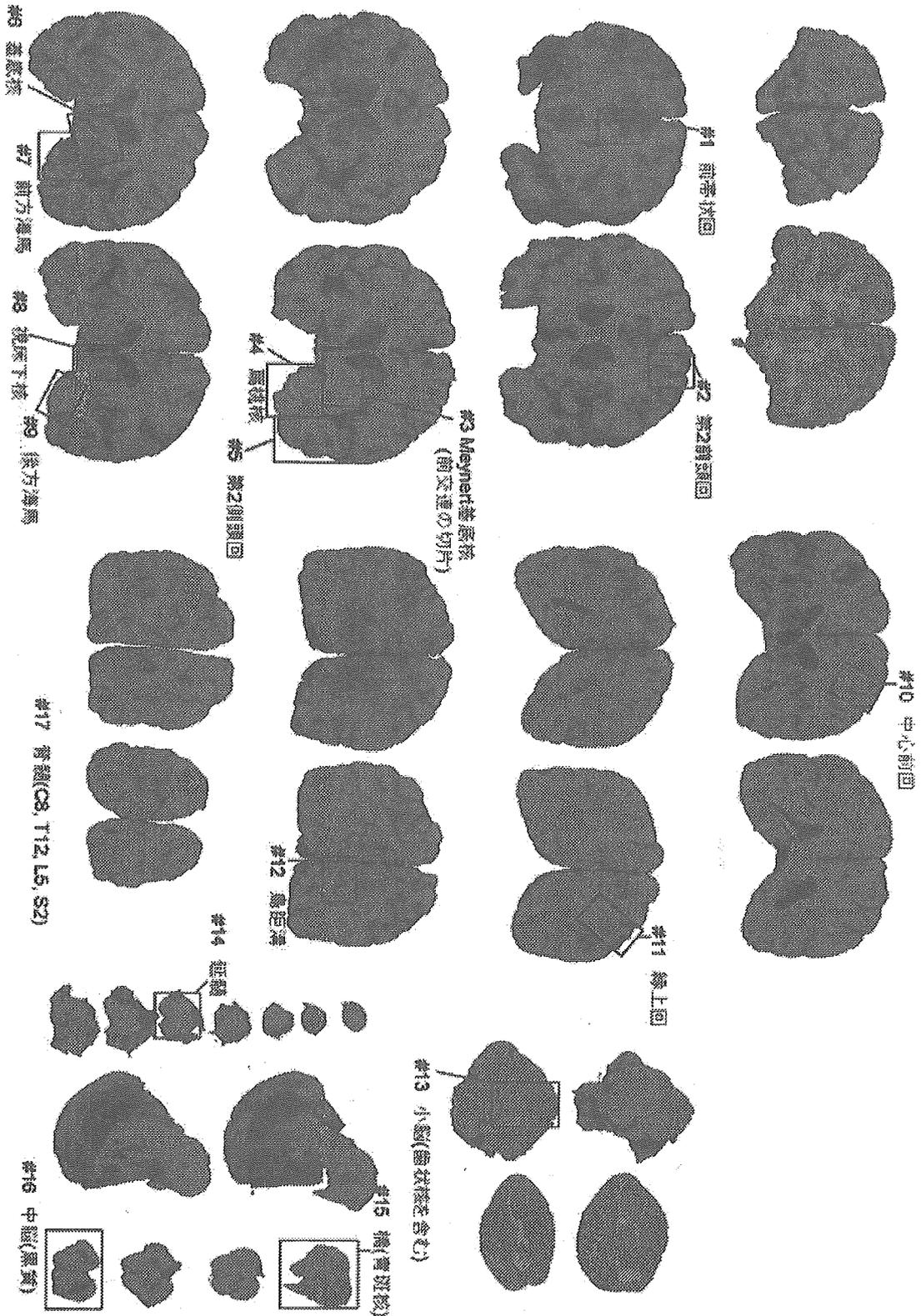
検出対象構造	抗体	希釈倍率	前処理
神経原線維変化 嗜銀顆粒	リン酸化タウ (AT8: Inogenetics)	x 1000	なし
老人斑	アミロイドβ (12B2: IBL)	x 50	99%ギ酸 5分
レヴィー小体	リン酸化 αシヌクレイン (Psyn#64: WAKO)	x 20000	99%ギ酸 5分
	Ubiquitin (DAKO)	x 1000	マイクロウェーブ 30 分 (クエン酸・リン酸 Buffer pH6.0)

図 1 自動免疫装置による染色結果



A. 神経原線維変化：抗リン酸化タウ (AT8) 抗体, B. 老人斑：抗アミロイドβ (12B2) 抗体, C. 嗜銀顆粒：抗リン酸化タウ (AT8) 抗体, D. レヴィー小体：抗リン酸化αシヌクレイン (psyn#64)抗体免疫染色。プロトコルを共有することにより他施設と同様の安定した結果が得られた。(例：国立精神神経センター武蔵病院、日本の大手民間検査会社、Univ. North Carolina at Chapel Hill, USAとプロトコルを共有)

図2 推奨切り出し部位



合計 17 ブロック分の推奨切り出し部位。パーキンソン病、レヴィー小体病、それらと合併しやすい病変の検出に必要な部位を抽出した。

臨床学的に Progressive autonomic failure が疑われた 1 剖検例

池村雅子¹⁾、齊藤祐子¹⁾、武田克彦²⁾、武村民子³⁾、村山繁雄¹⁾

¹⁾ 東京都老人総合研究所老年病ゲノム(神経病理)

²⁾ 日本赤十字社医療センター神経内科

³⁾ 日本赤十字社医療センター病理部

研究趣旨

進行性自律神経機能不全を示す症例中、Lewy 小体を伴う群 (Lewy body-type progressive autonomic failure: LBAF) の病理は、胸髄中間外側核と交感神経節に代表され、記載されてきた。LBAF の一例に、感度・特異度ともに優れた抗リン酸化 α シヌクレイン抗体を用いた免疫染色で、中枢・末梢・腸管神経系を検索したところ、Lewy 小体病変は、末梢では、左室前壁無髄神経、副腎、腸管神経叢等に広範に認められた。また、中枢神経系では、Lewy 小体型認知症 (DLB) 新皮質型をほぼ満たす所見が得られた。パーキンソン病 (PD)、DLB、LBAF は、Lewy 小体病 (LBD) として、統括すべきとする我々の主張を支持する所見であるが、末梢自律神経系の重み付けがこれら三型でどの様に異なるか、臨床症状との対応で臨床病理学的に検討していくことが、今後の課題である。

はじめに

自律神経機能障害は多系統萎縮症(MSA)やパーキンソン病の一症状として認められる事はよく知られているが、中には自律神経症状以外の神経学的所見を呈さない症例が確認されている。1982年 Bannister らは、原発性(進行性)自律神経機能不全症 primary (progressive) autonomic failure (AF) と提唱した。その後 AF は、'pure' autonomic failure、parkinsonism を伴う AF、Shy-Drager 症候群を伴う AF の 3 疾患群に大別され、一時 AF の単独群は progressive autonomic failure と呼ばれたこともあったが、非進行例があることや他の 2 疾患との違いが明らかでないことから、現在では純粋型自律神経不全症 pure autonomic failure (PAF) と呼ばれることが多い。1995 年の国際自律神経学会では「起立時低血圧に特徴づけられた広汎な自律神経不全症を伴い、他の神経学的徴候はなく、臥

位時の血漿ノルアドレナリン低値が特徴である」と定義されている。病理学的には PAF は独立した疾患単位ではなく、PD あるいは MSA の一臨床表現形であるとする考えが多くみられる。実際病理所見を含む PAF の既報告例は数例認められるが、PAF や MSA、PD を含む Lewy 小体病との比較は不明瞭な部分が多い。今回、臨床的に PAF と診断された既報告例を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体を用いた免疫染色を追加する事により、中枢神経系及び末梢神経系を新たに再検討し報告する。

対象および方法

症例：死亡時 87 歳男性。

主訴：意識消失発作

既往歴：慢性中耳炎、高血圧(74 歳から)

現病歴：72 歳頃より杖歩行で、75 歳より小刻み歩行となる。82 歳頃から便秘、頻尿出現

し、気分時気分が悪くなり意識消失を伴う発作が出現した。このため神経内科に第1回入院となる。高度難聴、手指の fine tremor、小刻み歩行あり、精査の結果前庭性めまいと診断。

85歳時に尿失禁状態となり第2回入院。軽度認知障害、起立性低血圧を認めるが、小脳症状、筋萎縮、錐体路徴候はなく、Parkinson様症状も仮面様顔貌、寡動、Meyerson 徴候をわずかに認めるのみであった。頭部 CT では軽度脳萎縮を認め、臨床症状、自律神経機能検査等から PAF と診断された。

86歳頃から起立時気分不快が増悪、ジヒドロエルゴタミン 2mg の投与を開始したが効果なく第3回入院となる。

神経学的所見：起立性低血圧、尿失禁、陰萎などの自律神経機能障害が見られた。また寡動、四肢軽度の歯車様固縮、retropulsion、Myerson's 徴候などの Parkinsonism を軽度認めた。難聴にて判定困難であったが、HDRS 16.5/32.5 点と軽度認知機能障害も伴っていた。その他、傾眠傾向、睡眠時のいびきや軽度上下方視制限、偽性球麻痺型構音障害を認めるが、錐体路徴候や小脳症状はみられない。

検査所見：血算、生化学、尿、便検査に異常なし。カテコールアミン代謝産物の濃度は髄液中で 5HIAA と HVA の低下が見られた。また末梢神経伝導速度が下肢で運動・感覚ともにやや低下していた。筋電図では異常所見を認めなかった。

自律神経機能検査：起立試験では座位時に血圧低下を認めるが、ノルアドレナリンの上昇はみられなかった。瞳孔薬物試験ではエピネフリンで著明に散大する他、コカインやチラミンでも軽度の散大がみられ、節後線維主体の障害であるが、節前・中枢性障害も混在することが疑われた。Noradrenaline infusion test では負荷後に血圧上昇が著明にみられる。

臨床経過：DOPS 300mg 併用で起立性低血圧は軽快し退院。退院後著変なく経過していたが、87歳時外来受診時に低血圧を指摘され、緊急入院。入院後誤嚥性肺炎を併発し死亡した。自律神経症状の全経過は5年であった。

肉眼写真を再検討するとともに、標本を新たに作り直し、通常染色(H.E.染色・KB染色)に、鍍銀染色、免疫染色(抗リン酸化 α シヌクレイン(psyn#64)、抗ubiquitin抗体、抗リン酸化タウ(AT8)、抗アミロイド β (12B2))を加え、中枢神経系及び全身臓器を病理学的に再検討した。

結果

全身病理学的所見：死後1時間17分で剖検施行。嚥下性肺炎がみられ、死因と考えられた。その他 Barrett 食道、逆流性食道炎、ラテント癌として甲状腺乳頭癌を認めた。

神経病理学的所見：脳重 1175g。外表からは前頭・側頭葉に軽度の萎縮を認めた。断面では、黒質・青斑核の著明な色素脱失を認め(Fig.1)、組織学的には著明な神経細胞脱落を示すとともに Lewy 小体の出現を認めた(Fig.2)。その他、迷走神経背側核、Meynert 基底核にも多数の Lewy 小体や psyn 陽性となる Lewy neurites や dots を認めた。扁桃核や嗅内野にも多数の皮質型 Lewy 小体や Lewy neurites, dots 等の psyn 陽性所見を認める。海馬内 CA2 には多数の Lewy neurites を認めた。さらに、第二前頭回、第二側頭回、中心前回と皮質にも少数の皮質型 Lewy 小体形成を認めた。また脊髄中間外側核、交感神経節、副腎髄質、腸管 Auerbach 神経叢など、中枢・末梢自律神経系に Lewy 小体や psyn 陽性所見など Lewy 小体関連病変の広がりが見られた(Fig.3)。

他の老年性変化に関しては、Lewy 関連病変を認めた海馬 CA2 にタウの沈着を認める程度で、神経原線維変化の形成は目立たず、老人斑の形成は検索範囲内ではみられない。

考察

臨床的には PAF が疑われたが、組織学的には前帯状回、縁上回の標本を欠くため診断確定は出来ないが、Lewy 小体病の limbic ないしは diffuse type を満たす所見である。

PAF の剖検例の病理報告は文献的に複数みられ、①青斑核・黒質主体に神経細胞脱落と Lewy 小体を認め PD 類似のもの、②脳幹病変はみられるが、交感神経節の病変がより高度であり、PD との差がみられるもの、③交感神経節には多数の Lewy 小体を認めるが脳幹病変は見られず PD は異なるもの、そして本例のように④大脳皮質にも広汎に Lewy 小体を認めるもの、等複数の病理所見が報告されている。既報告例の多くは末梢神経系の検索が不十分であるが、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体により Lewy 小体関連病変が、感度・特異度ともに高い形で検索可能となった結果、中枢・末梢神経系ともに検索した報告例も少数みられ、本症例のように副腎や腸管壁内神経叢に Lewy 小体を認める他、膀胱壁や心外膜にも同様の病変を認めるとの記載もみられる。

本症例では自律神経系において、節前神経線維の他、交感神経節や副腎などの節後線維や、腸管壁内神経叢などに多数の Lewy 小体関連病変を認める点が、臨床症状と一致していると考えられる。また経過中に軽度の Parkinsonism や認知機能を認める点など臨床的にも PAF として非典型的な面がみられ、これらの症状が病理学的に脳幹・大脳皮質と広範囲に Lewy 小体関連病変を認める点と関係していると考えられる。

まとめ

臨床的には PAF が疑われたが、病理学的には末梢のみならず中枢に広汎に Lewy 関連病変を認めた剖検例を報告した。

抗リン酸化 α シヌクレイン抗体の免疫染色により、臨床的に典型的な Parkinson 病や

DLB 症例と PAF を、末梢神経系も含めて比較検討する事が、PAF の病理学的本質を明らかにする上で重要である。

文献

- Terao Y. et al. : Eur Neurol, 409-415, 1993
- K. Hague et al. : Acta Neuropathol, 192-196, 1997
- 三浦裕之ほか：臨床神経学, 40-43, 2001
- 長谷川康博：神経内科, 1-6, 2002
- 菱川望ほか：神経内科, 35-43, 2002

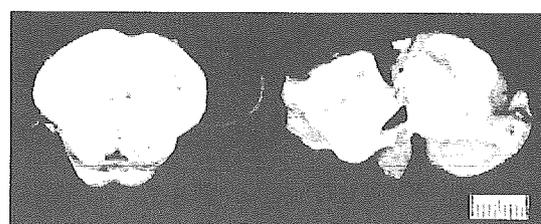


Fig.1 黒質・青斑核は著明な色素脱失を示す。

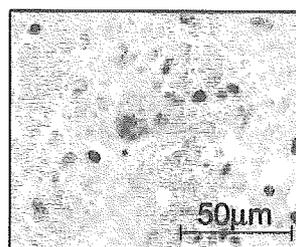


Fig.2 黒質の Lewy 小体。

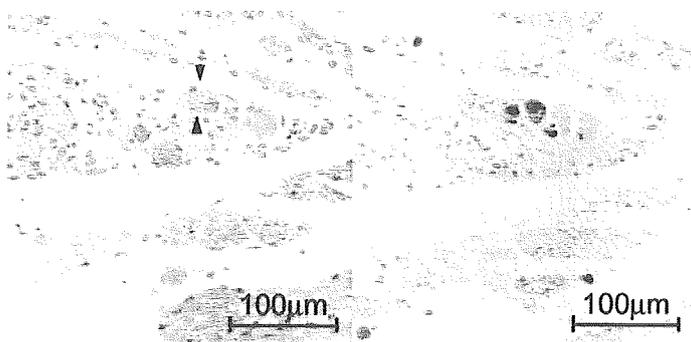


Fig.3 食道胃の Auerbach 神経叢。

神経細胞内に Lewy 小体の形成が認められ、psyn 免疫染色では Lewy 小体の他、周囲に dots 状の陽性所見を認める。

パーキンソン病ブレインリゾースの構築

- 1970年代パーキンソニズムの後方視的検索 -

仙石 鍊平^{1) 2)}、齊藤 祐子^{1) 3)}、池村 雅子¹⁾、村山 繁雄¹⁾

1) 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析・高齢者ブレインバンク

2) 東京慈恵会医科大学 神経内科

3) 東京都老人医療センター 剖検病理科

研究趣旨

パーキンソン病関連疾患に関する病態解明は、世界各国で行われており、新たな知見が様々な分野から得られているが、いまだ完全に解明されてはいない。当施設は、1972年の開設以来、高齢者の連続剖検を30数年にわたって行っており、つい先日、通し番号で9000例を超えた。この貴重な資源と当施設に併設する病院の臨床医が記した臨床記録、検査記録等を後ろ向きに神経病理学的に免疫染色を加える等の新たな手法を用いて検索することで、パーキンソン病関連疾患の病態解明の一助につながると考え、研究した。

はじめに

パーキンソン病の病態解明を目的とした研究資源を構築する目的で、当施設開設以来の連続剖検例を、臨床病理学的に、後方視的に再検討した。

(対象および) 方法

高齢者ブレインバンク中、1972～1981年に死亡し、病歴上パーキンソン症状が主要問題として記載された連続剖検40例を対象とした。

男性25例、女性15例、年齢幅は61～92歳、平均死亡年齢は76.3歳であった。

方法：各症例について、下記再評価を行った。

①臨床病歴、②肉眼写真(不備なものもあり)、③通常染色(HE染色、Kluver-Barrera(髄鞘)染色)、④新たに鍍銀染色(Gallyas-Braak、

改良メセナミン銀、Bielschowsky染色)、免疫組織化学(抗リン酸化 α シヌクレイン: psyn#64、抗リン酸化タウ: AT8、抗アミロイド β :12B2、抗ヒト α シヌクレイン抗体)

なお、延髄のpsyn#64免疫染色、中脳黒質の細胞脱落とAT8による免疫染色で一次スクリーニングを行い、いずれかに陽性所見が得られた場合、標本を新たに作り直すかたちで系統的に検索した。

結果

対象40例中、

- ・レヴィー小体病(LBD)
(Parkinson病(PD)/レヴィー小体型認知症(DLB)) 22例
- ・進行性核上性麻痺(PSP) 2例
- ・大脳皮質基底核変性症(CBD) 1例
- ・黒質に限局した変性、LB・タウ沈着なし
Park2? 3例

(1例は著明な左右差)

- ・LBD+PSP 3例
 - ・血管障害性パーキンソニズム(疑) 3例
 - ・パーキンソニズムの責任病理が同定できず 4例
 - ・検索中(非定型PSP?) 2例
- であった。

また、LBを認めなかった症例は15例(表1)(診断については現時点ではtentativeなものも含む)であり、黒質に限局した変性を認め、タウの沈着も認めなかった症例が3例存在した。黒質変性の左右差を著明に認めた例が1例あり、以下に簡単に記載する。

【症例】死亡時 73歳、男性、右利き

【臨床病歴】30歳代より特に誘因なく左手に振戦出現、左下肢を引きずる。1971年(69歳時)歩幅が小さくなり、歩き出すと止まらなくなる。1972年3月、発語なく、見当識障害を認め、脳軟化症と診断され、その後症状は改善した。1972年9月、当院神経内科初診：左に強い筋固縮、左上肢の振戦より、hemiparkinsonismの診断。1973年、無動が強くなり見当識障害が出現。同年3月、L-dopa, trihexyphenidylの投与が開始される。1974年1月、傾眠傾向、発語がなくなり入院、右顔面を含む右片麻痺を認めた。同年3月、一時中止していたL-dopaの再開で左振戦が消失した。1976年1月より誤嚥性肺炎を繰り返し、3月に永眠された。

【既往歴】40歳代より高血圧、コントロール不良、陳旧性肺結核症

【家族歴】父・兄が脳卒中で死亡

【嗜好品】タバコ10本/日、アルコールなし

【病理学的所見】死後時間5時間56分で解剖。脳重量は、1360gであった。肉眼的所見として、両側黒質の萎縮(右側優位)(Fig.1, 2)を認めた。組織学的には、両側黒質のメラニン含有細胞減少(右側優位)(Fig.3)、黒質腹外側に強いグリオース(右側優位)、残存メラニン含有細胞のメラニン含有量低下、メラニン貪食を両側とも認めるが、左側に強い。

レヴィー小体や神経原線維変化は一切認めなかった(Fig.4)。青斑核(Fig.5, 6)・迷走神経背側運動核は両側とも保存されていた。他の診断としては、多発性陳旧性脳血管障害(陳旧性線状出血(左上側頭回から基底核に至る)、多発性陳旧性脳梗塞(左前頭葉白質、左視床、右小脳歯状核門))を認めた。

考察

頭部CT開発前あるいはCT普及前の時代に、パーキンソン症状を有した症例中

LBD(含むPSP合併例)	25 / 40 (62.5%)
PSP(含むLBD合併例)	5 / 40 (12.5%)
Park2 疑い例	3 / 40
CBD	1 / 40
Vascular	3 / 40 (7.5%)
Drug induced?	4 / 40
(検索中:PSP?)	2 / 40)

まとめ

Parkinson病と一度診断がついた患者が通院先を変更したりすると、とかく外来医(一般内科医であればなおさら)は、新たな検索や評価はせずに、治療薬の継続投与をしがちである。

今回、1970年代という古い時代の症例を一部まとめたが、上記のような状況下であると、現代であっても画像検索がCTのみであったり、皆無である場合も生じうる。

したがって、今回行った検索は、現代においても有効な手法であり、得られた結果は臨床医にとって、変性疾患患者にどのようにアプローチしていくか、フォローアップしていくかの一助となりうる。

今後さらなる検討を加えていく予定である。

文献

1. Hattori N, et al. Neuropathology, p. S85-90. 2000.
2. Yamamura Y, et al. Neurology, p. 239-44.

1973.

3. Kitada T, et al. Nature, p. 605-8. 1998.

4. 山村安弘ほか, 臨床神経学, p. 491-6. 1993.

5. Takahashi H, et al. Neurology, p. 437-41. 1994.

6. Mori H, et al. Neurology, p. 890-2. 1998.

7. Sasaki S, et al. Neurology, p. 678-827.

2004.

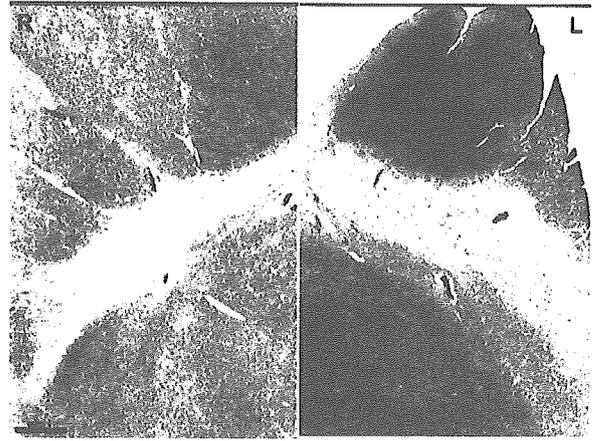


Fig. 2 : KB 染色, 図 1 左の標本の拡大図. 両側ともに黒質のメラニン含有細胞は著明に減少している.

Y	年齢	性	神経病理所見
1316	61	M	検索中
1437	84	F	PSP
1474	86	F	血管障害性パーキンソン症候群
1759	63	F	CBD
1787	77	M	血管障害性パーキンソン症候群?
1915	76	F	PSP
2109	78	M	黒質変性一, 責任病巣同定できず
2233	66	M	検索中
2824	77	F	黒質変性一, 責任病巣同定できず
2890	70	M	血管障害性パーキンソン症候群?
3072	85	M	黒質変性一, 責任病巣同定できず
3365	79	F	黒質変性一, 責任病巣同定できず

Table 1 : LB を認めない症例

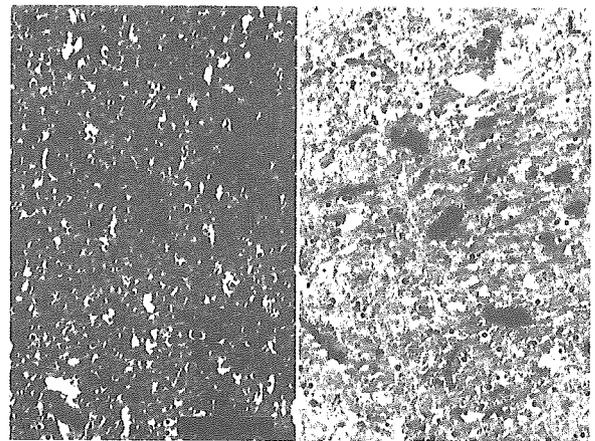


Fig. 3 : 黒質, HE 染色.

両側ともメラニン含有細胞数の減少を認めるが, 特に右側において優位に減少. レヴィー小体は全く認められない.

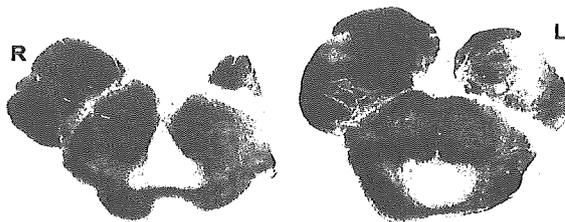


Fig. 1 : 中脳, KB 染色,

左: 赤核レベル, 右: 滑車神経核レベル.

右側の黒質が萎縮している.

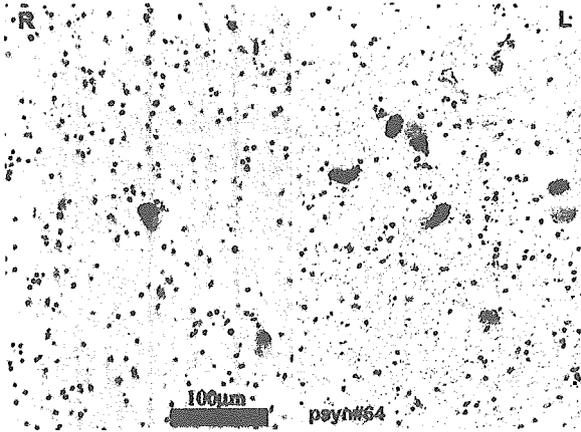


Fig. 4 : 黒質, 抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色.

両側とも, Psyn#64 陽性の構造物を認めない.

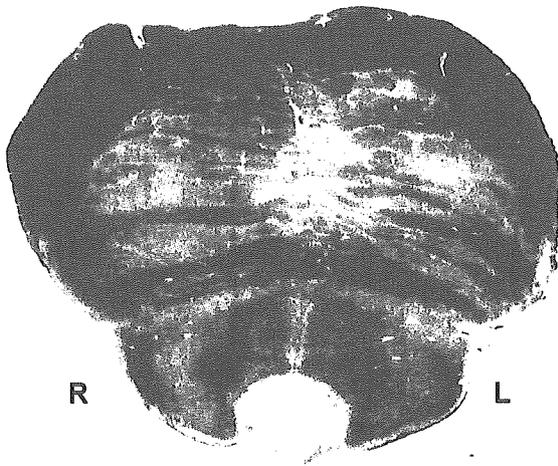


Fig. 5 : 橋, KB 染色

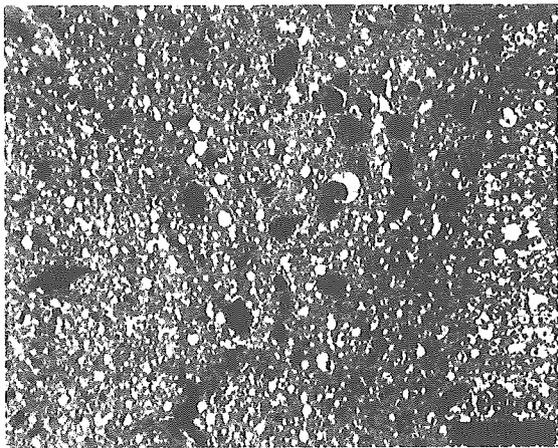


Fig. 6 : 青斑核, HE 染色.

青斑核のメラニン含有細胞は黒質に比して保たれており, レヴィー小体等は認めない.

東京大学におけるパーキンソン病（レヴィー小体病）ブレインリゾース

松本ルミネ¹⁾・清水 潤¹⁾

1) 東京大学医学部附属病院 神経内科

研究趣旨

パーキンソン病リゾースネットワークの構築にあたり、過去のパーキンソン病剖検例の臨床情報を見直し、病理所見と照らしあわせて再検討を行った。今後の研究課題として、示唆に富む症例が数例認められたため、それらについて簡単に紹介する。

はじめに

今回、パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの構築の一環として、東京大学附属病院におけるパーキンソン病剖検例の検討をおこなった。

（対象および）方法

当院病理部の剖検台帳をもとに、1976年から2005年までに剖検が行われ、臨床的にパーキンソン病と考えられた症例を抽出した。臨床症状の記載に関しては剖検時の臨床経過表および入手可能であったものについてはカルテを参照し、病理所見は報告書の記載に基づいた。

結果

該当症例は14例（男性10例、女性4例）、死亡時年齢は58歳～86歳（平均73歳）、発症時年齢は48歳～78歳（平均60歳）であ

った。経過年数は5ヶ月～30年にわたっていた。

初発症状は振戦6例、すくみ足・下肢をひきずるなどの歩行障害は5例、仮面様顔貌1例、無動1例、不明1例であった。死亡前のHoehn&Yahr分類は3.5～5（平均4.3）であった。

死因の内訳は、突然死6例、誤嚥性肺炎2例、癌などの全身合併症4例、不明なものが2例であった。突然死のうち3例は誤嚥による窒息疑いであり、他は心筋梗塞1例、急性膝壊死1例、併存疾患に起因する失血死が1例であった。

以下、臨床と病理像の対応、病理所見の見直しが重要と考えられる症例を抜粋し、紹介する。

<症例1>78歳男性。

【経過】50歳時、左下肢をひきずるようになる。51歳時、左上下肢の筋固縮、小刻み歩行からパーキンソン病と診断された。以後、歩

行時のすくみ、左上肢の振戦も出現し 59 歳時より抗パーキンソン病薬を開始され、著効した。63 歳時（発症から 15 年）排尿障害（頻尿）、便秘が出現。68 歳時（発症から 20 年）より起立性低血圧があり、ADL は徐々に低下した。78 歳時より嚥下困難を認めるようになった。2001 年 1 月（79 歳、発症から 29 年）昼食後に突然倒れ、呼びかけにもうなり声をあげるのみとなり、その後心停止状態で発見され、救急受診。蘇生により一時心拍再開したが、死亡。

【病理所見】中脳黒質の色素神経細胞の著明な減少を認め、Lewy 小体を黒質、扁桃核に少数認める。死因は、気道閉塞に続発した循環障害、呼吸機能不全と考えられた。自律神経障害が強く、嚥下障害が原因と考えられる突然死をきたしており、迷走神経背側運動核、孤束核などの詳細な検討が必要と考えられる。

<症例 2> 71 歳男性。

【経過】69 歳時、仮面様顔貌、動作緩慢が出現。翌年、振戦、筋固縮、起立性低血圧、便秘あり、パーキンソン病と診断され、抗パーキンソン病が有効であった。数ヶ月後に発熱とともにこれらの症状が増悪し、入院。入院中肺炎を併発し、感染は改善中であったが呼吸停止状態で発見され、死亡確認。経過約 2 年。

【病理所見】黒質・青斑核の中等度～高度の神経細胞脱落、グリオシスを認める。Lewy 小体は黒質、青斑核、視床下部、マイネルト基底核、迷走神経背側核に認められる。皮質型 Lewy 小体なし。全身病理では心筋梗塞が死因と考えられた。

<症例 3> 58 歳 男性

【経過】58 歳時、左顎下腫瘤に気づき、細網肉腫との診断で化学療法（carbaquone, vincristine）を施行された。翌日東大病院に転院時、筋固縮、Myerson 徴候を指摘されて

いる（詳細な情報は不明）。引き続き化学療法・放射線療法を行われたが、細網肉腫からの出血により同年死亡。パーキンソニズムの経過 5 ヶ月。

【病理所見】黒質は保たれており、少数の Lewy 小体を黒質、青斑核に認める。

症例 2、3 はパーキンソン病の症状が出現してから死亡までの期間が短く、パーキンソン病の病理所見の経時的変化を考察するうえで他の症例との比較が重要であると考えられる。症例 2 で経過が短いにも関わらず中等度以上の病理変化を認めている理由は、発症年齢が高齢であることと関連していると考えられる。

<症例 4> 64 歳 女性

57 歳時より上肢振戦が出現した。59 歳時、振戦、歩行障害、動作緩慢を認め、パーキンソン病と診断された。抗パーキンソン病薬への反応あり。64 歳時、食事中誤嚥し、呼吸停止・心停止となり、蘇生により心拍再開したが蘇生後脳症、人工呼吸器管理となった。縦隔気腫を合併し、血圧低下し死亡。経過 7 年。

【病理所見】黒質・青斑核の色素神経細胞脱落はあるが、Lewy 小体は認められない。運動野、小脳皮質で神経細胞脱落、海綿状変化を認める。（蘇生後脳症の変化）

蘇生後脳症であるために、HE 染色で Lewy 小体が観察されていない可能性がある。抗リン酸化 α シヌクレイン染色を用いて、シヌクレインパチーの有無を再検討する必要がある。

考察

当院の剖検例の検討においては、死因として、癌などの合併症により死亡した症例が多いという特徴があった。ゆえに、死亡時点でのパーキンソン病の経過年数に幅があり、また比較的若い年齢も含まれていた。ネットワークを活用し、長期療養型病院など、経過が長くまた高齢の剖検例が得られる施設の症例

との比較により、様々な段階での病理像の比較が可能であると考えられる。

また、パーキンソン病においては突然死する症例が少なからず報告されており、自律神経障害との関連が示唆されている。当院での検討では誤嚥が原因と考えられるものが数例みられ、嚥下に関わる病巣の障害程度との比較検討が重要と考えられた。

まとめ

一施設におけるパーキンソン病剖検例の特徴を後方視的に検討した。過去の症例では、現在行われている抗リン酸化 α シヌクレイン染色などでの検討が行われていないものが多く、今回データベース化し、病理所見の統一化をはかるには症例の見直しが必要と考えられた。また今後の前向き研究においては、後の検討で必須となる臨床症状の詳細な記載が重要であると考えられた。