

(monoclonal, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Darmstadt, Germany) を用いた蛍光免疫染色を施行した。

抗体希釈液は PH7.4 の phosphate-buffered saline (PBS) に polyclonal 抗体である PSer129 にはヤギ血清、monoclonal 抗体である TH にはウマ血清を入れて作成した。

脱パラフィン後、抗 TH 抗体の抗原賦活法として抗原賦活用緩衝液 (target Retrieval solution) に浸し、オートクレーブ中で 98 度、40 分の処理を行った。室温に戻した後、洗浄し、ヤギ血清を用いて 30 分ブロッキングを行った。室温下において PSer129 でインキュベーションを一時間行った後、PBS で洗浄し、再び抗 TH 抗体一時間インキュベーションを行った。PBS で希釈した Alexa 488 (mouse) と Alexa 546 (rabbit) をカバーガラスに滴下し、遮光下に一時間置いた後、PBS で洗浄後 DABI を加え 5 分間核染色を行った。PBS で洗浄、リポフスチン自家蛍光のブロックし、最後に洗浄して、封入を行った後、共焦点レーザー顕微鏡 (Zeiss, LSM5, PASCAL, Jena, Germany) を用いて観察を行った。

3.3.4. 免疫電子顕微鏡学的検索

PSer129 免疫組織化学染色を行い陽性構造を確認したパラフィン切片をキシレンにいれ、カバーガラスをはずした。その後、アルコールから徐々に水へ移行後、osmium により後固定を行った。エボン包埋し、適切な部位をトリミングして超薄切片作成。その後酢酸ウラニルで染色を行い、電子顕微鏡下 (H-7500, Hitachi, Japan) で観察を行った

3.3.5. 臨床症状

後方指的検索の対象例を、病歴を参照することにより、「寝たきり」、「車椅子」、「杖歩行」、「独歩可能」の 4 段階で ADL の評価を行った。また剖検時の記載をもとに、死亡時の褥瘡の有無を「寝たきり」と評価された症例について検索した。

3.3.6. 統計方法

各群間の比較は χ^2 検定により行った。p<0.05 を有意と判定した。

3.4. 結果

3.4.1. 皮膚に認められる psyn 陽性レヴィー小体関連病理

LBD では、皮膚の真皮層及び皮下組織に分布する神経束に、点状あるいは線状の psyn 陽性所見を認めた (図 3-1)。少数であるが、類円形を呈するものも存在したが、レヴィー小体のように H&E 染色のみで認識可能な変化はみられなかった (図 3-2)。また血管周囲に細い線状・点状の psyn 陽性所見を認めたが、こちらに関しては H&E 染色による観察で近傍に神経束の構造は確認できるが、陽性所見を認める部位には明らかな神経束は確認できなかった。SMI31 による検索では、血管周囲に同様に点状の陽性所見を認めた (図 3

ー3)。

皮膚に含まれる神経束に認められたこれらの psyn 陽性所見は、二重免疫染色法により、SMI31 陽性となる神経線維と重なっている事が確認された (図 3-4)。さらに、共焦点レーザー顕微鏡による蛍光免疫染色の観察では、psyn 陽性構造が、抗 TH 抗体陽性構造と重なることが、確認できた (図 3-5)。

電子顕微鏡的に、神経束内に類円形構造物を観察した。この構造物は、周囲に基底膜を有していた。顆粒を持つ線維状の構造物に、ミトコンドリア、小胞を認め、辺縁部には細い線維状構造を認め、腫大軸索に矛盾しない形態を示した (図 3-6)。

3.4.2. 各中枢神経系レヴィー小体ステージの皮膚 psyn 陽性率

1) 前方視的検索

前方視的に検索した 279 例の中中枢神経系レヴィー小体ステージは以下のとおりであった。ステージ 0 : 194 例、ステージ 0.5 : 25 例、ステージ I : 27 例、ステージ II : 9 例、ステージ III : 2 例、ステージ IV : 11 例、ステージ V : 11 例。

皮膚に認められた psyn 陽性所見は非常に小さなものが多く、明らかな所見であっても連続切片では消失している事があるため、monoclonal 抗体と polyclonal 抗体のどちらかで陽性所見が確認できれば陽性として扱った。

中枢神経系レヴィー小体ステージと皮膚における psyn 陽性所見出現頻度の比較を表 3-1 に示す。上腕皮膚と腹部皮膚では必ずしも所見が一致しなかったため、上腕皮膚にのみ陽性所見を認める症例、腹部皮膚にのみ陽性所見を認める症例、上腕皮膚・腹部皮膚両者に陽性所見を認める症例数を各々記載し、どちらか一方にでも皮膚に psyn 陽性所見を認めた症例を Total 数として記載した。どちらか一方にでも皮膚に psyn 陽性所見を認めた症例数、陽性率は以下の通りである。ステージ 0 : 0 例、ステージ 0.5 : 1/25 (4.0%)、ステージ I : 1/27 (3.7%)、ステージ II : 3/9 (33.3%)、ステージ III : 2/2 (100%)、ステージ IV : 6/11 (54.5%)、ステージ V : 7/11 (63.6%)。中枢神経系レヴィー小体ステージ 0.5 の症例で皮膚に psyn 陽性所見を認めた症例は、第二章の副腎検索においてステージ 0.5 でも副腎にレヴィー小体関連病理が広がっていた症例である。ステージ I 以上の症例において、皮膚の psyn 陽性率を型別に比較した結果を表 3-2 に示す。脳幹型に一番 psyn 陽性率が高く、扁桃核垂型ではステージ I、II とともに皮膚に psyn 陽性所見は見られなかった。皮膚に psyn 陽性所見を認める症例の中で、腹部皮膚と上腕皮膚とを比較すると、両方に陽性所見を認めるものが 10 例と多くを占めたが、皮膚採取部位が異なると必ずしも所見は一致せず、腹部皮膚にのみ psyn 陽性所見を認める症例 (6 例)、あるいは逆に上腕皮膚にのみ psyn 陽性所見を認める症例 (4 例) がみられた。

2) 後方視的検索

後方視的に検索した 142 例の中中枢神経系レヴィー小体ステージは以下の通りである。ス

ステージ II : 56 例、ステージ III : 14 例、ステージ IV : 38 例、ステージ V : 34 例。各ステージの陽性数、陽性率はステージ II : 13/56 (23.2%)、ステージ III : 10/14 (71.4%)、ステージ IV : 17/38 (44.7%)、ステージ V : 18/34 (52.9%)。さらに型別に記載した結果を表 3-3 に示す。ステージIV及びVを一年ルールにより PDD と DLB とに分類すると、ステージIVでは PDDT : 8/13 (61.5%) に対し、DLBT : 9/25 (36%) であり、ステージVにおいても PDDN : 6/7 (85.7%) に対し DLBN : 12/17 (44.4%) と、PDD の方が高い陽性率を示した。

3.4.3. PDD、DLB における他の神経変性型老化関連病理の合併

後方視的検討の対象例の PDD、DLB において、他の神経変性型老化関連病理の合併を検討し、皮膚に psyn 陽性所見を見る症例と、皮膚に psyn 陽性所見を認めない症例とで比較を行った。PDD、DLB の症例中、老人斑 Braak ステージ C、神経原線維変化 Braak ステージ III 以上を満たす初期変化も含めたアルツハイマー病 (Alzheimer's disease、以下 AD) 病変を合併した症例は、皮膚に psyn 陽性所見を認める症例 35 例中 9 例 (25.7%) に対し、皮膚に psyn 陽性所見を認めない症例 37 例中 14 例 (37.8%) であり、皮膚に psyn 陽性所見のない症例に AD 合併が高い傾向にあった ($p=0.270$)。嗜銀顆粒ステージ II 以上を満たす嗜銀顆粒性疾患 (argyrophilic grain disease、以下 AGD) の合併は、皮膚に psyn 陽性所見を認める症例 35 例中 7 例 (20%) に対し、皮膚に psyn 陽性所見を認めない症例では 37 例中 12 例 (32.4%) であり、AD と同様に皮膚に psyn 陽性所見のない症例に合併が多い傾向がみられた ($p=0.232$)。両者を合わせ、AD あるいは AGD を有する症例は、皮膚に psyn 陽性所見を認める症例では 14 例 (40%) であるのに対し、皮膚に psyn 陽性所見がない症例では 25 例 (67.6%) となる。AD と AGD を合わせた神経変性疾患の合併率は皮膚に psyn 陽性所見を認めない症例の方が、有意に高い結果となった ($p=0.019$)。詳細を表 3-4 に示す。

3.4.4. 皮膚に psyn 陽性所見を認める症例と認めない症例との比較

後方視的検討の対象例のうち皮膚 psyn 陰性例 84 例では、寝たきり 39 例 (46.4%)、車椅子 6 例 (7.1%)、杖歩行 13 例 (15.5%)、独歩可能 26 例 (31.0%) であった。これに対し皮膚 psyn 陽性例 58 例では、寝たきり 37 例 (63.8%)、車椅子 7 例 (12.1%)、杖歩行 4 例 (6.9%)、独歩可能 10 例 (17.2%) となり、皮膚 psyn 陰性例と比較すると寝たきりの割合が有意に高く ($p<0.001$)、歩行の割合が少ない傾向にあった ($p=0.065$)。また各々寝たきりであった症例につき褥瘡の合併を検索したところ、皮膚 psyn 陰性例は 39 例中 14 例 (35.9%) に対し、皮膚 psyn 陽性例は 37 例中 21 例 (56.8%) となり、皮膚 psyn 陽性例は陰性と比較し、褥瘡の合併率が有意に高い ($p=0.028$) 結果となった。

3.5. 考察

本研究により LBD では皮膚の神経束にも psyn 陽性所見が出現する事が明らかとなった。皮膚に psyn 陽性レヴィー小体関連病理を認める症例は全て中枢神経系にレヴィー小体関連病理が認められ、特異度は 100% である。

皮膚において自律神経の支配を受けているのは血管、エックリン腺、立毛筋である。皮膚に分布する血管は皮下組織の直上、真皮の中層及び表皮直下の乳頭下と 3 層で微小循環網を作っており、さらに、動静脈吻合が多数存在するのが特徴である。この部分にはアミン作動性交感神経が密に分布しており、これを刺激すると血管抵抗が上昇し還流血流量が低下する。一方全身に分布するエックリン腺終末部の基底膜外側には、第 8 頸髄から第 3 腰髄の中間外側核を脊髄中枢とする交感神経の節後線維である多数の無髄線維が分布している。汗腺に分布する交感神経節後線維は例外的にコリン作動性交感神経で、一部の神経線維には VIP (vasoactive intestinal polypeptide) が共存しており、前者が主に汗腺に、後者は汗腺に分布する血管に働くと知られている。本研究で確認された神経束内の psyn 陽性構造は、二重免疫染色において陽性部位が軸索と重なり、蛍光免疫染色では抗 TH 抗体陽性構造とも重なることから、TH が存在する交感神経節後線維内に存在しているものと推測される。さらに免疫電子顕微鏡学的検索において、陽性構造物は、腫大軸索に矛盾しない所見であった。皮膚に分布するアミン作動性交感神経は血管、立毛筋に存在するが、図 3-3 のように、血管周囲に細かい psyn 陽性所見を認めた事をあわせると、血管を支配する交感神経節後線維に存在したものをしていると考える。しかし、全ての psyn 陽性所見が、抗 TH 抗体に重なるわけではなく、コリン作動性である汗腺支配の交感神経節後線維にもリン酸化 α シヌクレインが沈着していることが予測される。psyn 陽性構造物は、電子顕微鏡学的観察では、ミトコンドリア、小胞、顆粒状繊維状構造からなり、周囲に神経細糸の可能性のある構造を伴っている。コアを有する典型的なレヴィー小体は、電顕的に電子密度の高い微細顆粒と細かな小胞が密集している中心部分と、その周囲の放射状に配列する直径 10nm 程度の線維構造からできており、線維間には多数の有芯小胞がみられる。軸索の中にレヴィー小体が形成される場合は、層構造を示すものよりも、線維構造の密な集まりに多数の有芯小胞が加わるものや、レヴィー小体の構成成分である線維構造が不規則に配列し、その所々に高電子密度の物質が少量ずつ沈着しているものが知られている。さらに軸索にレヴィー小体が形成された場合は軸索の変性像も加わるとされている。一般的に腫大軸索の電顕的構造はミトコンドリア、小胞の充満からなる事が知られており、本研究で得られた電顕像は、これにレヴィー小体でみられる線維顆粒状構造が加わっている所見と考える。典型的なレヴィー小体にみられるコアの像を欠いていた事は、H&E 染色において神経束の psyn 陽性レヴィー小体関連病理を認識する事が不可能であったことと一致している。

発汗機能の評価法としては、温熱性・精神性発汗試験、薬物発汗誘発試験、交感神経皮膚反射等の自律神経機能検査が知られている[56]。これらの検査を用いた LBD の発汗障害

に関する臨床的検討報告は複数あるが、発汗障害の特徴や発生機序に一定の見解は得られていない[57-62]。発生機序に関しては、中枢性によるもので交感神経節後線維の障害は加わっていないという報告や、PDにおける Sympathetic skin response (SSR) の検討結果から、初期では節前線維を含めた中枢性発汗障害、重度の症例では交感神経節後線維の障害主体となるとの報告、PDにおける薬物発汗誘発試験において異常のみられる無汗域が温熱性発汗に比較して狭いことから、交感神経節後線維の障害の広がりが中枢側障害よりも狭い可能性を示唆する報告がみられる[61]。これまでの病理学的検討では、PD では皮下神経や汗腺神経の減少を認めるとする報告や[63]、皮膚の血管、汗腺、立毛筋では広範に自律神経支配が喪失しているという記載を認めるが、リン酸化 α シヌクレインとの関係は言及されておらず、これらの意味づけは不明瞭なものであった。しかし、中枢神経系にレヴィー小体関連病理を認める症例では、ある程度の確率で皮膚神経束にもレヴィー小体関連病理が広がり、また電子顕微鏡学的検索では、これによる軸索変性も加わっている事が示唆され、LBD でみられる皮膚自律神経症状には、交感神経節後線維の一次的な障害も要因となっている事が確認された。皮膚神経束のレヴィー小体関連病理は、中枢神経系レヴィー小体ステージ 0 の症例ではみられず、中枢神経系のステージがあがる毎に出現率が高くなっている事は、前述した臨床的検討において、初期では中枢性が優位で、重症度を増すと、節後線維障害が加わる観察結果と一致しており、その病理学的な裏づけを提供している可能性がある。これまでに示された PD における皮膚病理と、本研究で見出された神経束の psyn 陽性レヴィー小体関連病理との関連については、今後さらに検討が必要である。

臨床学的な発汗障害の分布に関しても、前述したように一定の見解は得られていない。その中でも体幹よりも四肢、特に下肢における発汗低下が最もよくみられる傾向であるが、症例によっては体幹優位の発汗低下を示すものもあり、個々の症例により発汗低下の分布は異なるとされている。上腕皮膚と腹部皮膚を用いた前方視的検討において、腹部・上腕皮膚の免疫組織化学的結果は必ずしも一致しなかった。部位差の他に、固定法や大きさの差があるため単純には比較できないが、陽性率が一方に偏らない事は、病変の不均一性を見ているものと予測できる。今回皮膚に確認できた psyn 陽性所見が連続切片においてもしばしば消失してしまう程小さな所見が多かった事を考えると、腹部皮膚に若干多く psyn 陽性所見を認めた事は部位の差ではなく、大きさの差による可能性が高い。逆に大きさの差がありながらも、上腕皮膚にのみ psyn 陽性所見を認めた症例が存在する事は、症例間の発汗障害分布の不均一性あるいは臨床検討において四肢優位に認める症例が多い事に関係している可能性も示唆される。部位の差による病変分布の違いに関しては、今後の課題である。

皮膚 psyn 陰性例と皮膚 psyn 陽性例の臨床症状の比較を行うと、皮膚 psyn 陰性例では歩行可である割合が多いのに対し、皮膚 psyn 陽性例は寝たきりの割合が多く、皮膚 psyn 陽性を示す症例は ADL が低下している群に多いことが明らかとなった。一般的に、自律神経症状は運動障害の進行とともに出現するとされており、皮膚 psyn 陽性症例に ADL の低

下した症例が多い事はこれに一致する。さらに、同じ寝たきりの症例のみを抽出して褥瘡の有無を検討した結果、皮膚 psyn 陽性例に褥瘡合併率が高かった。もともと LBD の患者は動きが制限されているため、褥瘡ができやすいとも言われているが、皮膚神経束自体にリン酸化 α シヌクレインが沈着している事により、皮膚循環障害と発汗低下が生じ安い可能性が示唆される。

皮膚の psyn 陽性所見出現率と、中枢神経系レヴィー小体ステージを比較すると、前方視・後方視的検索ともに、臨床症状の記載はみられない発症前 LBD にも、高率ではないが末梢の神経束にも、psyn 陽性レヴィー小体関連病理が広がっている事が確認された。中枢神経系レヴィー小体ステージⅢ、つまり認知症を伴わない PD では皮膚における psyn 陽性レヴィー小体関連病理出現率が急激に上昇し、前方視的検索においては 100%であった。PDD 全体では、PD と比較して皮膚出現率は低いが、PDD と DLB とを分類し比較すると、前者において出現率が高く、PDD と DLB とでは末梢神経系への psyn 陽性レヴィー小体関連病理の広がり方に違いを認めた。これは、DLB 症例の中に、中枢優位のレヴィー小体関連病理の分布を示す症例が含まれているためと考えられる。さらに、皮膚に psyn 陽性所見を認める症例と認めない症例において、他の神経変性疾患の合併を調べると、皮膚に psyn 陽性所見を認めない症例に、合併を多く認める。Braak らは PD におけるパーキンソン病変は、迷走神経背側運動核に始まり、徐々に上行して、辺縁系、新皮質系に広がるとしている[32]。一方タウオパチーや AD では、扁桃核に強調されたレヴィー小体関連病理が見られる事が報告されており、Braak らの示したレヴィー小体関連病理とは異なる分布を示すと認識されている[46]。本研究に用いた中枢神経系レヴィー小体ステージは、このタウオパチーや AD に合併するレヴィー小体関連病理に相当する初期病変として、ステージⅠ、Ⅱに対し、扁桃核亜型を設けている。ステージⅠ、Ⅱのような、中枢神経系にレヴィー小体関連病理が比較的軽い症例群では、皮膚の psyn 陽性所見出現率は低いため強調は出来ないが、第二章で前述した通り、扁桃核亜型ではタウオパチーの共存によりレヴィー小体の分布が中枢神経系に偏っている事を裏付けている可能性がある。

中枢神経系では迷走神経背側運動核にのみ極少数の Lewy neurites、dots を認めるのみで、副腎にレヴィー小体を認めた 1 症例において、腹部皮膚の神経束に psyn 陽性所見を散見した。末梢神経系に優位なレヴィー小体関連病理であり、レヴィー小体を伴う自律神経不全症を示す群の初期病変を表している可能性がある。

本研究により PD や PDD では高率に皮膚に psyn 陽性レヴィー小体関連病理を認めるのみならず、発症前 PD においても皮膚に psyn 陽性レヴィー小体関連病理が出現する事が示された。PD の新たな診断法として皮膚生検の可能性に道を開いたが、診断率は 100%ではなく、感度を上げる工夫が必要となる。より診断率をあげるためには、1. 症例毎に自律神経機能検査により皮膚自律神経障害を確認した上で検索部位を決定する事がまず考えられる。2. また、これまでに PD の皮膚において報告されている、皮膚に分布する神経数自体の減少や自律神経支配の喪失[63, 64]を検討し、レヴィー小体関連病理と総合をはかる事

が必要であろう。3. さらに、末梢神経障害に対する診断として、電子顕微鏡を用いた神経終末の検討や、皮膚の固定凍結切片を用いた共焦点顕微鏡による神経終末、神経支配を評価する試みが最近行われており[65-67]、これらの検索法を用いた LBD の皮膚病変の検出を試みる事も、今後の課題である。

以上、LBD では皮膚においても psyn 陽性レヴィー小体関連病理が出現する事が明らかとなり、感度を上げるための工夫が必要であるが、皮膚生検による LBD 診断の可能性に道を開いた結果と考える。

第四章 交感神経節を用いたレヴィー小体病の末梢自律神経病理の検討 ～皮膚・副腎・交感神経節におけるレヴィー小体関連病理の比較～

4.1. はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease、以下 PD) において交感神経節にレヴィー小体が出現する事は古くから知られている。出現頻度に関しては、1960 年 den Hartog Jager らは PD 6 例中 5 例と高頻度に交感神経節にレヴィー小体が出現する事を報告し[16]、さらに本邦の若林らによっても、交感神経節がレヴィー小体の好発部位である事が報告されている[18]。これらの報告はともに複数部位の傍脊柱交感神経節を用いており、部位による出現頻度の差はないとしている。交感神経節におけるレヴィー小体の形態は Forno らにより検討されており、神経節細胞内よりも突起内に多い事が報告された[17]。このように古くから交感神経節は PD の病変部位として認識されてきたが、PD の中枢神経系における進展ステージが Braak らにより提唱されたのに対し[32]、末梢神経系への病変出現時期や広がり方に関する系統的な検討は行われていない。第二章、第三章では、交感神経節と相同の副腎、そして生前アプローチ可能な末梢自律神経系部位として皮膚の検討を行った。そこで、末梢自律神経系の代表であり、PD においてこれまで最もよく検討されてきた交感神経節と対比することで、レヴィー小体病 (Lewy body disease、以下 LBD) の様々な段階における、中枢神経系レヴィー小体関連病理と末梢神経系レヴィー小体関連病理の関係及び、末梢自律神経系へのレヴィー小体関連病理の広がり方を明らかにするため、以下の検討を行った。

4.2. 対象

東京都老人医療センター高齢者連続開頭剖検例、154 例 (男性 88 例、女性 66 例、2004 年 4 月～2006 年 3 月) を対象とした。対象症例の死亡時平均年齢は 80.8 ± 8.6 歳 (52～100 歳) である。全ての症例は、第二章の副腎、第三章の皮膚の対象症例に含まれている。

4.3. 方法

4.3.1. 病理学的検索方法

1) 剖検時に心臓とほぼ同レベルの上胸部神経節を採取し、4%パラフォルムアルデヒド 48 時間固定後、パラフィン包埋を行い $6 \mu\text{m}$ 厚の切片を作成した。脱パラフィン後、H&E 染色と抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn) (psyn#64、monoclonal) を全例に行った。PSer129、polyclonal を用いた検索は適宜追加した。

2) 中枢神経系神経病理学的所見は、第一章の高齢者ブレインバンクプロトコールに従い、副腎、皮膚は第二・三章に記載した方法で検索を行った。

4.3.2. 統計方法

各群間の比較は²検定により行った。p<0.05を有意と判定した。

4.4. 結果

4.4.1. 交感神経節に出現するレヴィー小体関連病理

LBDでは交感神経節に存在する神経節細胞内や周囲の突起内に、中心にコアを有する典型的なレヴィー小体や、コアを有さずH&E染色では好酸性均一な構造物として確認されるpale bodyの出現を多数認めた。またpsynを用いる事により、レヴィー小体の前段階と考えられている神経細胞全体の淡い陽性所見や、Lewy neurites、dotsを認める事ができた。H&E染色とpsynを用いた免疫組織化学的検索の所見を統合し、交感神経節に認めるレヴィー小体関連病理を以下の3段階で評価した(図4-1)。

ステージ0:レヴィー小体関連病理を認めない。

ステージ1:psyn陽性となるLewy neurites、dotsを認めるのみで、H&E染色では認識できない。

ステージ2:psyn陽性となり、H&E染色でも認識可能な腫大したLewy neuritesやレヴィー小体を認める。

対象症例154例中、32例にレヴィー小体関連病理を認めた。交感神経節にみられたレヴィー小体関連病理のステージ0-3まで評価を行った内訳は、ステージ0:122例。ステージ1:9例、ステージ2:23例であった。

4.4.2. 中枢神経系レヴィー小体ステージとの比較

対象例の中枢神経系レヴィー小体ステージと、交感神経節におけるレヴィー小体関連病理出現率の比較を表4-1に示す。中枢神経系にレヴィー小体関連病理を認めない症例にも、交感神経節にレヴィー小体関連病理を認める症例が2例存在した。中枢神経系レヴィー小体ステージが高くなるにつれ、交感神経節レヴィー小体関連病理出現率も上昇し、ステージⅢ以上、つまり、認知症を伴わないPD、認知症を伴うPD(PD with dementia、以下PDD)、レヴィー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies、以下DLB)では全例交感神経節にレヴィー小体関連病理が広がっていた。さらに、中枢神経系レヴィー小体ステージⅡにおいても、扁桃核亜型の1例を除いて全例陽性であった。この1例にはアルツハイマー病(Alzheimer's disease、以下AD)の合併があった。

交感神経節におけるレヴィー小体関連病理出現率の中枢神経系レヴィー小体ステージ型別比較を表4-2に示す。0.5からⅡのステージにおいて、脳幹型に一番出現率が高く、扁桃核亜型が一番低い。全てのステージで扁桃核亜型の症例では全例交感神経節にレヴィー小体関連病理は認めなかった。

中枢神経系レヴィー小体ステージ0.5からⅡの交感神経節の所見と、中枢神経系における

レヴィー小体関連病理以外の神経変性型老化病理との関係を見ると、交感神経節にレヴィー小体関連病理の出現をみない症例では、23例中15例(65.2%)に初期を含むAD(神経原線維変化 Stage III以上、老人斑 Stage C)あるいは Stage IIIの広がりを示す嗜銀顆粒性疾患(argyrophilic grain disease、以下AGD)を合併していた。これに対し、交感神経節にレヴィー小体関連病理を認める症例では、15例中2例(13.3%)にのみADやAGDの合併がみられ、合併率が有意に低い($p=0.0017$)。扁桃核垂型では、9例中8例(88.9%)と一例を除き、他の神経変性型老化病理が合併していた。交感神経節に認められたレヴィー小体関連病理のステージに注目すると、レヴィー小体の形成は明らかでない初期病変と考えられるステージ1には、他の神経変性型老化病理の合併がみられるが、ステージ2では合併症例はなく、神経変性型老化病理の合併した症例では交感神経節のレヴィー小体関連病理が、軽度である傾向がみられた。

中枢神経系レヴィー小体ステージ0でありながら、交感神経節にpsyn陽性レヴィー小体関連病理を認めた症例2例に関しては、他の神経変性型老化病理のステージは軽度であった。

4.4.3. 副腎・皮膚におけるpsyn陽性レヴィー小体関連病理との比較

交感神経節の検索を行った154例における、副腎及び皮膚のpsyn陽性レヴィー小体関連病理の出現率を表4-3に示す。レヴィー小体関連病理の出現率は交感神経節、副腎、皮膚の順に高率であった。また、皮膚にpsyn陽性レヴィー小体関連病理を認める症例では、副腎に全例レヴィー小体関連病理を伴っており、副腎にレヴィー小体関連病理を認める症例は全例交感神経節にレヴィー小体関連病理を認めた(表4-4)。大部分の症例では、レヴィー小体関連病理の強弱に関しても交感神経節、副腎、皮膚の勾配を認めたが、交感神経節にレヴィー小体を認めないにも関わらず副腎にレヴィー小体を認めるなど、強弱の勾配がより末梢優位となる傾向を持つ症例が存在した。

4.5. 考察

本研究により、次の4点が明らかとなった。

1. レヴィー小体関連病理は末梢自律神経系において、交感神経節、副腎、皮膚の出現頻度勾配を認める。
2. 中枢神経系レヴィー小体ステージII以上では、ほぼ副腎と交感神経節とでレヴィー小体関連病理の出現率は一致する。
3. LBD初期において、交感神経節にレヴィー小体関連病理が広がるか否かには、他の神経変性型老化病理の合併は、抑制的に影響を与えている。
4. 少数ながらレヴィー小体関連病理が交感神経節のみに存在する症例や、末梢優位に分布する症例が存在する。