

中枢神経系レヴィー小体ステージとの比較により、PD/ PDD/ 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る事が明らかとなった。発症前 LBD においても、扁桃核亜型以外では全ての症例が陽性であり、第二・三章と同様に、扁桃核亜型は中枢優位のレヴィー小体関連病理分布を示す事が確認された[44-46]。

この傾向は全てのステージにおいてみられ、ステージ 0.5 や I の初期段階で、扁桃核にのみレヴィー小体関連病理が出現する扁桃核亜型初期と考えられる群は、当然ながら交感神経節にレヴィー小体関連病理は認めなかった。一方 Braak らのパーキンソン病変の広がり分布に従う脳幹型や移行型の症例においても、交感神経節におけるレヴィー小体関連病理出現頻度や強弱に差があることが明らかとなった。つまり、中枢神経系レヴィー小体ステージ 0.5～II までの初期ステージにおいて、AD や AGD の合併を認める症例では、交感神経節には psyn 陽性所見を認めないか、認めても軽微である例が多いのに対し、交感神経節にレヴィー小体の形成を伴う症例は全て、他の神経変性型老化病理が軽度であった。以上より、第二章において前述したとおり、神経原線維変化、老人斑、嗜銀顆粒等の、他の神経変性型老化病理の存在で、レヴィー小体関連病理形成が、中枢優位に誘導される可能性が示唆された。

中枢神経系レヴィー小体ステージと、末梢（交感神経節、副腎、皮膚）レヴィー小体関連病理を比較すると、全てのステージで、交感神経節の陽性率が一番高く、続いて副腎、皮膚の順であった。副腎と交感神経節では、中枢神経系レヴィー小体ステージ I 以下の極初期の段階では陽性率に差がでるが、ステージ II 以上ではほぼ陽性率は変わらず、第二章で示した副腎が LBD の自律神経系病理評価に有用である事を、さらに裏付ける結果となった。PD では高率に皮膚に至るまでレヴィー小体関連病理は全身に広がっているが、中枢神経系では広範囲にレヴィー小体形成を認めるステージ IV・V では必ずしも全身への広がりは見られず、レヴィー小体関連病理は中枢神経系と末梢神経系に同程度に広がっていくのではなく、中枢神経系優位症例と末梢神経系優位症例が混在している事が示された。個々の症例において、皮膚に陽性所見を認めるものは副腎、交感神経節にはレヴィー小体関連病理を認め、さらに副腎に陽性所見を認める症例は交感神経節に陽性所見を認めた。末梢神経系におけるレヴィー小体関連病理の広がりには、交感神経節>副腎>皮膚のカスケードが存在すると考えられる。これは皮膚発汗障害の臨床的検討で、中枢性障害が進行するにつれ、交感神経節後線維性障害が加わるとする報告の病理学的裏づけとなりうる[61, 68]。多くの症例では、広がり順のみならず、病変の強さに関しても交感神経節>副腎>皮膚の順であったが、中枢神経系レヴィー小体関連病理が軽微でありながら、交感神経節、副腎、皮膚全てに陽性所見を認めた 1 例のみは、末梢にいく程レヴィー小体関連病理が強くなっており、PD や PDD、DLB とはレヴィー小体関連病理の広がり方が異なる一群が存在すると思われる。これらは中枢神経系のみを病理学的評価では抽出できない群であり、末梢神経系の検索がより重要である事が示された。LBD の中で、初期に自律神経症状が前景

に立つ自律神経不全症 (progressive autonomic failure、以下 PAF) は、晩期ではパーキンソン症状が加わる例が多いとされる。PAF の病理学的な報告例は複数見られるが、PAF の病理像においても大部分 DLB や PD に類似するとしており [69, 70]、数例のみ胸髄中間外側核及び交感神経節にのみレヴィー小体を伴う変性例の報告や、末梢のみにレヴィー小体関連病理を認める報告が存在する [71, 72]。PAF の初期病理像の報告は少なく、今後さらなる症例の蓄積や臨床症状との対応が必要となるが、今回明らかとなった末梢優位のレヴィー小体関連病理の分布は、PAF 初期像にあたる可能性がある。

末梢優位のレヴィー小体関連病理を示す LBD が存在する事のほか、本研究において、末梢自律神経が、レヴィー小体関連病理出現の初発部位となる症例群が存在する事が明らかとなった。若林らによる H&E 染色を用いた検討においても、中枢神経系にレヴィー小体関連病理を認めない症例群 136 例中 5 例には交感神経節にのみレヴィー小体を認めるとしており、これらの症例がいずれも 60 歳以上であることから、レヴィー小体の出現と老化の間に密接な関連があると考察している [18]。また Forno らの交感神経節の検討群に含まれている交感神経節にのみレヴィー小体を認めた 1 例も、同様に 61 歳と比較的高齢者である [17]。本研究で交感神経節にのみレヴィー小体関連病理を認めた 2 例もともに 70 歳以上と高齢であり、高齢者にみられるレヴィー小体関連病理の初発部位として、交感神経節が重要な意味を持つ可能性は残る。しかし、本研究の対象は全て高齢者であることより、年齢がレヴィー小体出現部位に与える影響については、今後の課題である。

Braak らは、認知症を伴わない高齢者連続剖検例と PD における検討より、PD 病変は、腸管と喉頭から、迷走神経背側運動核と孤束核に最初到達し、そこから上行するという仮説を立てた [32, 73]。本研究で見出された交感神経節のみにレヴィー小体関連病理を認めた症例群が、一般的に認識されているパーキンソン病変の広がりとは異なり、今後末梢神経系優位に広がって末梢優位のレヴィー小体関連病理分布を示す一群となるのか、それとも迷走神経背側運動核に広がり、Braak らによって示されたパーキンソン病変の広がりを示すのかは、本研究では腸管のレヴィー小体の出現の検討を行えていないことより、はっきりしない。今後さらに、腸管神経系を含め、検討を続ける予定である。

## まとめ

本研究を通して、以下の点が明らかとなった。

1. LBD では皮膚に分布する神経にも psyn 陽性レヴィー小体関連病理が広がっている。特に PD において出現率は高い。
2. LBD では、極初期段階を除いて、副腎に高率に psyn 陽性レヴィー小体関連病理が出現しており、さらにほぼ交感神経節とレヴィー小体関連病理の出現率は一致し、副腎はレヴィー小体病の末梢自律神経病理の検討部位として有用である。
3. 神経原線維変化、老人斑、嗜銀顆粒等の、変性型老化関連病理は、レヴィー小体関連病理の分布を中枢神経系に偏位させる傾向をもつ。
4. 末梢自律神経系において、レヴィー小体関連病理は、交感神経節、副腎、皮膚の出現頻度勾配を認める。
5. 末梢自律神経系が、レヴィー小体関連病理の初発部位となりえる。また、末梢優位のレヴィー小体関連病理の広がりを示す群が存在する

レヴィー小体の主成分である  $\alpha$ シヌクレインに対する抗体により、レヴィー小体形成に至るまでの神経細胞の形態学的変化や、中枢神経系におけるレヴィー小体関連病理の広がりが明らかとなり、中枢神経系の病理学的評価に関しては議論の余地は残るが、一定の方法が示され多くの神経病理医に知られている。しかし、末梢自律神経病理に関しては、検索部位として一定のものが示されていない事、LBD の病変として報告されている交感神経節が剖検時の検索部位としては含まれていない事より、LBD の病理学的検索部位としては、認識されていないのが現状である。

本研究では連続開頭剖検例を対象として、中枢神経系、末梢自律神経系の両者を検索する事により、初期から PD/ PDD/ DLB に至る様々な段階の LBD と末梢自律神経系病理を比較し、末梢自律神経系にレヴィー小体関連病理が出現する時期や出現頻度を検討した。

第二章では、副腎における psyn を用いてレヴィー小体関連病理を検討した。副腎には発症前 LBD から高率にレヴィー小体関連病理が出現する事、さらに、これまでレヴィー小体関連病理の出現部位として認識されていない副腎皮質にも病変が及んでいる事を明らかにした。副腎は、レヴィー小体関連病理の好発部位として知られるが、通常剖検時に検索されない交感神経節や、検索部位が症例により異なる上に自己融解を伴いやすい腸管とは異なり、剖検で必ず検索され、切り出し方が一定であるという利点を持つ。この結果により、特殊な採取を行わなくても通常の剖検検索の中で、LBD の自律神経病理学的評価が可能である事を示すことができた。

第三章では、皮膚におけるレヴィー小体関連病理を検討した。皮膚にも psyn 陽性レヴィー小体関連病理が出現する事を明らかにし、さらに認知症の有無を問わず PD では高率に皮膚にレヴィー小体関連病理が出現する事を確認した。皮膚の psyn 陽性所見は LBD 症例に限られ特異度は 100%であったが、皮膚生検を LBD の診断法として確立するには感度が低

く、さらなる工夫が必要である。

第四章では、自律神経系の代表である交感神経節のレヴィー小体関連病理を検討するとともに、副腎、皮膚における psyn 陽性レヴィー小体関連病理の出現率、出現時期の比較を行った。中枢神経系のレヴィー小体関連病理は軽微である LBD 早期段階においても高頻度に交感神経節にレヴィー小体関連病理を認める事、さらに交感神経節にのみレヴィー小体関連病理を認める症例が存在する事が明らかとなった。末梢自律神経系の中では、大部分の症例で交感神経節→副腎→皮膚の順にレヴィー小体関連病理は広がる。さらに中枢神経系、末梢神経系を検索する事により、末梢優位のレヴィー小体関連病理分布を示す一群の存在も確認された。

第二～四章を通して、レヴィー小体関連病理の分布に、神経原線維変化、老人斑、嗜銀顆粒等の、他の神経変性型老化関連病理の合併が影響を与えており、高度な神経変性型老化病理によりレヴィー小体関連病理の分布は中枢神経系に偏る事が示唆された。これらの分布の偏りは中枢神経系のみを検索では指摘がしばしば困難で、一次性シヌクレイノパチー、二次性シヌクレイノパチーの混在する LBD を病理学的に評価する上で、末梢神経系の検索が不可欠である事を示している。

以上、複数の部位を用いて末梢自律神経系病理を検索する事により、LBD が全身疾患である事の概念を確立し、LBD の病態解明に重要な知見を示すことが出来た。レヴィー小体関連病理が皮膚にも広がっていることを明らかにした事により、多くの神経変性疾患と同様に、生前病理学的検索は不可能であるという常識を覆し、皮膚生検を用いた LBD 確定診断の道に可能性を開いた。今後の課題として、皮膚における病理学的変化を、 $\alpha$ シヌクレイン沈着以外の観点からも検索すること、臨床症状との対応を組み合わせる事により、皮膚生検実用化をはかりたい。さらに、全身疾患であるという概念の確立により、皮膚と同様に生前生検部位の代表であり、かつレヴィー小体が出現する事が報告されていながら自己融解など固定条件の問題により後方視的検索が困難である腸管に関しても、今後同様に検索を進めていきたい。

表 1-1 中枢神経検索部位

凍結側

- #SY: 交感神経節
- #Cl: 小脳歯状核を含む小脳
- #SN: 黒質を含む中脳
- #A: 扁桃核
- #H: 後方海馬
- #F: 前頭極
- #T: 側頭極
- #P: 頭頂間溝を含む頭頂葉
- #O: 後頭葉
- #OB: 嗅球

- #17: 前頭弁蓋
- #18: 乳頭体を通る断面での基底核
- #19: 海馬支脚を含む海馬
- #20: 視床下核・淡蒼球内節
- #21: 海馬 (外側膝状体を通る面)
- #22: 赤核・視床・脳梁
- #23: 中心前回
- #24: 頭頂間溝を含む頭頂葉
- #25: 側脳室後角後端を含む頭頂葉
- #26: 視覚領

固定側

- #S1: 馬尾、腰部後根神経節
- #S2: 第2仙髄、第5腰髄、第2腰髄
- #S3: 第12、8、4胸髄
- #S4: 第1胸髄、第8、7頸髄
- #S5: 第6、5、4頸髄
- #1: 延髄下部 (後索核)・延髄中部 (舌下神経核)
- #2: 橋中部 (中小脳脚)
- #3: 橋上部 (青斑核)
- #4: 中脳 (動眼神経核を通る面)
- #5: 小脳虫部
- #6: 歯状核を含む小脳
- #7: 前頭極
- #8: 前頭葉穹窿部
- #9: 側頭極
- #10: 脳梁膝部を通る前帯状回
- #11: 第二前頭回・第二前頭回
- #12: 直回
- #13: 透明中隔 (尾状核・被殻複合体)
- #14: 扁桃核
- #15: #14に接した第一・二側頭回
- #16: 前交連を通る基底核

表 1-2 本研究で用いた一次抗体

抗体	クローン	エピトープ	Source	免疫動物	希釈倍率	抗原賦活化法
psyn#64	Monoclonal	$\alpha$ -synuclein phospholylated ser129	Dr. T. Iwatsubo	mouse	1:20000(中枢神経系) 1:10000(皮膚) 1:5000(副腎)	蟻酸 蟻酸 蟻酸
PSer129	Polyclonal	$\alpha$ -synuclein phospholylated ser129	Dr. T. Iwatsubo	rabbit	100	不要
抗 ubiquitin 抗体	Polyclonal	ubiquitin	DAKO, Glostrup, Denmark	rabbit	1:1000	microwave
LB509	monoclonal	aa 115-122 of $\alpha$ -synuclein	Dr. T. Iwatsubo	mouse	1:100	microwave
AT8	Monoclonal	$\tau$ -phopholyated Ser-202&Thr-205	Innogenetics, Temse, Belgium	mouse	1:1000	不要
12B2	Monoclonal	A $\beta$ 11-28 アミノ酸配列	IBL, Maebashi	mouse	1:50	蟻酸
GFAP	Polyclonal	glial fibrillary acidic protein	DAKO, Glostrup, Denmark	rabbit	1:10	不要
CD68	Monoclonal	HLADR	DAKO, Glostrup, Denmark	mouse	1:100	microwave
抗 TH 抗体	Monoclonal	tyrosine hydroxylase	Calbiochem-Novabiochem Corporation, Darmstadt, Germany	mouse	1:10000	target retrieval solution
SMI31	Monoclonal	phosphoralated neurofilament	Sternberger Immunochemicals, Bethesda, MA	mouse	1:20000	不要

表 1-3 高齢者ブレインバンク中枢神経系レヴィー小体ステージ

ステージ	黒質脱色素	レヴィー小体関連病理の有無				臨床症状		臨床病理診断
		脳幹	辺縁系・新皮質	IML	LB score*	認知症	PA	
0	-	-	-	-	0			
0.5	-	+/-**	+/-**	+/-**	0			
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10			偶発性レヴィー小体病
II	+	+	+/-	+/-	0-10			発症前レヴィー小体病
III	+	+	+	+	0-10	-	+	認知症のないパーキンソン病
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/-	PDDT/DLBT
V	+	+	+	+	7-10	+	+/-	PDDN/DLBN

略語

IML : intermediolateral column 脊髄中間外側核、PA : パーキンソン症状、PDDT : Parkinson's disease with dementia (PDD), transitional form、DLBT : Dementia with Lewy bodies (DLB), transitional form、PDDN : PDD, neocortical form、DLBN : DLB, neocortical form  
 ※第 1 回 Lewy 小体型認知症国際診断基準会議に基づく。 ※※Lewy 小体は認めず、Lewy neurites, dots のみ

表 2-1 副腎に抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体 (psyn) 陽性所見を認めた 87 例中の陽性所見の出現部位

psyn陽性所見出現部位		psyn陽性所見出現数(陽性率 %)	
実質内	髄質	58 (66.7)	60(69.0)
	皮質	24 (27.6)	
実質外	副腎被膜脂肪組織内神経節	37/50 (74.0) *	86(98.9)
	副腎被膜脂肪組織内神経束	81 (93.1)	

※副腎皮膜脂肪組織内神経節は副腎に psyn 陽性所見を認めた 87 例中 50 例の切片に含まれていた。

表 2-2 各中枢神経系レヴィー小体ステージにおける副腎の psyn 陽性率

ステージ*	臨床病理診断	症例数	陽性数	陽性率
0		577	1	0.2
0.5		36	1	2.8
I	偶発性レヴィー小体病	85	14	16.5
II	発症前レヴィー小体病	29	20	69
III	パーキンソン病	4	4	100
IV	PDDT	10	10	100
	DLBT	17	15	88.2
V	PDDN	4	4	100
	DLBN	21	18	85.7

略語

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

PDDT：レヴィー小体スコアで移行型の基準を満たす、認知症を伴うパーキンソン病。

DLBT：レヴィー小体スコアで移行型の基準を満たす、レヴィー小体型認知症。

PDDN：レヴィー小体スコアで新皮質型の基準を満たす、認知症を伴うパーキンソン病。

DLBN：レヴィー小体スコアで新皮質型の基準を満たす、レヴィー小体型認知症。



表 2-3 中枢神経系レヴィー小体ステージ I・II 型別の比較

ステージ	型	症例数	psyn 陽性数 (陽性率 %)
I	脳幹型	41	6 (14.6)
	移行型	35	8 (22.9)
	新皮質型	0	N/A
	扁桃核亜型	9	0
II	脳幹型	5	4 (80.0)
	移行型	19	14 (73.7)
	新皮質型	2	2 (100)
	扁桃核亜型	3	0

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

psyn：抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体

N/A: not applicable

表 2-4 扁桃核亜型 (A) の神経病理学的プロフィール

年齢性	ステージ	その他の神経変性型老化関連病理				NPD
		神経原線維変化	老人斑	嗜銀顆粒		
84M	I A	VI	C	0	AD	
73M	I A	IV	C	0	AD	
81M	I A	VI	C	0	AD	
78M	I A	V	C	I	AD	
78M	I A	I	A	II	AGD	
74M	I A	VI	C	0	AD	
82M	I A	IV	A	III	NFTD/DG	
86F	I A	V	C	II	AD	
93F	I A	IV	A	III	DG	
90F	II A	V	C	0	AD	
88F	II A	VI	C	0	AD	
70M	II A	V	C	0	AD	

神経原線維変化、老人斑は Braak らのステージ、嗜銀顆粒は齊藤らのステージによる。

略語

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ、NPD：neuropathological diagnosis

AD：Alzheimer's disease、AGD：argyrophilic grain disease、DG：dementia with grains

NFTD：neurofibrillary tangle predominant form of dementia

表 2-5 中枢神経系レヴィー小体ステージ 2 で副腎に抗リン酸化  $\alpha$  シヌクレイン抗体陽性所見を認めない症例の神経病理学的プロフィール

年齢性	ステージ	その他の神経変性型老化関連病理			神経病理学的診断
		神経原線維変化	老人斑	嗜銀顆粒	
91F	II B	IV	A	0	神経原性変化優位 tauopathy
79F	II T	V	C	0	AD
92F	II T	VI	C	0	AD
76M	II T	VI	C	0	AD
90F	II T	V	C	0	AD
88M	II T	I	A	I	

神経原線維変化、老人斑は Braak らのステージ、嗜銀顆粒は齊藤らのステージによる。

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

B：brain stem form、脳幹型

T：transitional form、移行型

AD：Alzheimer's disease

表 2-6 中枢神経系レヴィー小体ステージIV以上で副腎に抗リン酸化  $\alpha$  シヌクレイン抗体陽性所見を認めない症例の神経病理学的プロフィール。

年齢性	NPD	その他の神経変性型老化関連病理			その他の NPD
		神経原線維変化	老人斑	嗜銀顆粒	
93F	DLBT	II	A	III	DG
88F	DLBT	III	C	0	AD early
88M	DLBN	IV	C	I	AD
91M	DLBN	IV	C	II	AD
81M	DLBN	V	C	I	AD

神経原線維変化、老人斑は Braak らのステージ、嗜銀顆粒は齊藤らのステージによる。

NPD：neuropathological diagnosis

DLBT：dementia with Lewy bodies, transitional form

DLBN：dementia with Lewy bodies, neocortical form

DG：dementia with grains

AD：Alzheimer's disease

表 2-7 レヴィー小体以外の他の神経変性型老化関連病理と副腎 psyn 陽性率の比較

1) 神経原線維変化 (NFT) と副腎 psyn 陽性率

NFT stage	症例数	副腎陽性数	陽性率(%)
0	3	0	0
I	81	38	46.9
II	41	19	46.3
III	30	18	60
IV	16	4	25
V	18	2	11.1
VI	17	5	29.4

2) 老人斑と副腎 psyn 陽性率

老人斑 stage	症例数	陽性数	陽性率(%)
0	42	22	52.4
A	57	22	38.6
B	52	22	42.3
C	55	20	36.4

表 2-8 783 例のレヴィー小体関連病理の広がり と臨床症状の関係

		副腎の psyn 陽性所見の有無、各々の症例数		
		+	-	
起立性低血圧	+	5	1	<i>P</i> <0.0001
	-	82	695	
パーキンソン症状	+	35	40	<i>P</i> <0.0001
	-	52	656	
脳幹のレヴィー小体関連病理の有無	+	86	96	<i>P</i> =0.0001
	-	1	600	
辺縁系のレヴィー小体の有無	+	73	48	<i>P</i> <0.0001
	-	14	648	
新皮質のレヴィー小体の有無	+	25	6	<i>P</i> <0.0001
	-	62	690	

表 3-1 前方視的検索結果 中枢神経系レヴィー小体ステージと皮膚抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体 (psyn) 陽性率の比較

ステージ	症例数	上腕皮膚のみ 陽性	腹部皮膚のみ 陽性	両方陽性	Total 陽性数 (陽性率)
0	194	0	0	0	0
0.5	25	0	1	0	1 (4.0)
I	27	0	1	0	1 (3.7)
II	9	1	1	1	3 (33.3)
III	2	0	0	2	2 (100)
IV	11	1	1	4	6 (54.5)
V	11	2	2	3	7 (63.6)
Total	279	4	6	10	20

※上腕皮膚、腹部皮膚のどちらか一方でも陽性所見を認めた症例の合計を Total 数として記載。

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

表 3-2 中枢神経系レヴィー小体ステージ I・II の各亜型における皮膚の抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体陽性率

ステージ	型	症例数	陽性数	陽性率
I	脳幹型	12	1	9.1
	移行型	10	0	0
	新皮質型	0	0	
	扁桃核亜型	5	0	0
II	脳幹型	2	1	50
	移行型	6	2	33.3
	新皮質型	0	0	
	扁桃核亜型	1	0	0

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

表 3-3 後方視的検索結果

ステージ	亜型	症例数	Total*
			陽性数 (陽性率%)
II	脳幹型	16	3 (18.8)
	移行型	34	9 (26.5)
	新皮質型	4	1 (25.0)
	扁桃核亜型	2	0
	Total	56	13 (23.2)
III	脳幹型	9	6 (66.7)
	移行型	3	2 (66.7)
	新皮質型	2	2 (100)
	Total	14	10 (71.4)
IV	PDDT	13	8 (61.5)
	DLBT	25	9 (36.0)
	Total	38	17 (44.7)
V	PDDN	7	6 (85.7)
	DLBN	27	12 (44.4)
	Total	34	18 (52.9)

※psyn#64、PSer129 のどちらか一方にでも陽性所見を認めた場合、陽性と判断して Total 数として記載。

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

PDDT：レヴィー小体スコアで移行型の基準を満たす、認知症を伴うパーキンソン病。

DLBT：レヴィー小体スコアで移行型の基準を満たす、レヴィー小体型認知症。

PDDN：レヴィー小体スコアで新皮質型の基準を満たす、認知症を伴うパーキンソン病。

DLBN：レヴィー小体スコアで新皮質型の基準を満たす、レヴィー小体型認知症。

表 3-4 PDD、DLB 症例におけるアルツハイマー型老年性変化及び嗜銀顆粒性疾患の合併

	症例数	AD(+)	AGD(+)	Total*
skin psyn(+)	35	9 (25.7%)	7 (20%)	14 (40%)
skin psyn(-)	37	14 (37.8%)	12 (32.4%)	25 (67.6)

※AD あるいは AGD どちらかの合併を認める症例数及び合併率

PDD：Parkinson's disease with dementia、DLB：Dementia with Lewy bodies

AD：Alzheimer's disease、AGD：argyrophilic grain disease

表 4-1 各中枢神経系レヴィー小体ステージの交感神経節レヴィー小体関連病理出現率

ステージ	症例数	交感神経節レヴィー小体関連病理出現数 (出現率)	交感神経節の レヴィー小体関連病理ステージ、 症例数	
			1	2
0	101	2 (2.0)	2	0
0.5	16	4 (25)	2	2
I	16	6 (37.5)	2	4
II	6	5 (83.3)	1	4
III	1	1 (100)	0	1
IV	6	6 (100)	1	5
V	8	8 (100)	1	7

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

表 4-2 中枢神経系レヴィー小体ステージの亜型別比較

ステージ	亜型	症例数	交感神経節レヴィー小体関連病理出現数 (出現率)	交感神経節のレヴィー小体関連病理ステージ □内は老年性変化の合併数*		
				0	1	2
0.5	脳幹型	6	4 (66.7)	2 [1]	2	2
	移行型	5	0	5 [4]	0	0
	扁桃核型	5	0	5 [4]	0	0
I	脳幹型	8	4 (50.0)	4 [1]	2 [1]	2
	移行型	5	2 (40.0)	3 [1]	0	2
	扁桃核型	3	0	3 [3]	0	0
II	脳幹型	2	2 (100)	0	1 [1]	1
	移行型	3	3 (100)	0	0	3
	扁桃核型	1	0	1 [1]	0	0
0.5-II total		38	15 (39.5)	23 [15]	5 [2]	10

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

※ □内の数字はアルツハイマー型老年性変化（老人斑ステージ C 及び神経原線維変化 Braak Stage III 以上）あるいは神経原線維優位型老年性変化、ステージIII以上の嗜銀顆粒性疾患の合併を認める症例数。

表 4-3 各中枢神経系レヴィー小体ステージの交感神経節、副腎、皮膚レヴィー小体関連病理の比較

ステージ	症例数	交感神経節		
		psyn 陽性数 (陽性率)	副腎 psyn 陽性数 (陽性率)	皮膚 psyn 陽性数 (陽性率)
0	101	2 (2.0)	1 (1.0)	0
0.5	16	4 (25)	1 (6.3)	1 (6.3)
I	16	6 (37.5)	0	0
II	6	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (33.3)
III	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
IV	6	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)
V	8	8 (100)	7 (87.5)	4 (50.0)

ステージ：中枢神経系レヴィー小体ステージ

psyn：抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体

表 4-4 交感神経節の検索対象症例における、交感神経節、副腎、皮膚レヴィー小体関連病理出現症例の比較

1) 交感神経節と副腎の比較

	交感神経節 psyn 陽性症例	交感神経節 psyn 陰性症例
副腎 psyn 陽性症例	21 例	0 例
副腎 psyn 陰性症例	11 例	122 例

副腎に psyn 陽性レヴィー小体関連病理を認める症例では交感神経節に全例レヴィー小体関連病理を認める。

2) 副腎と皮膚の比較

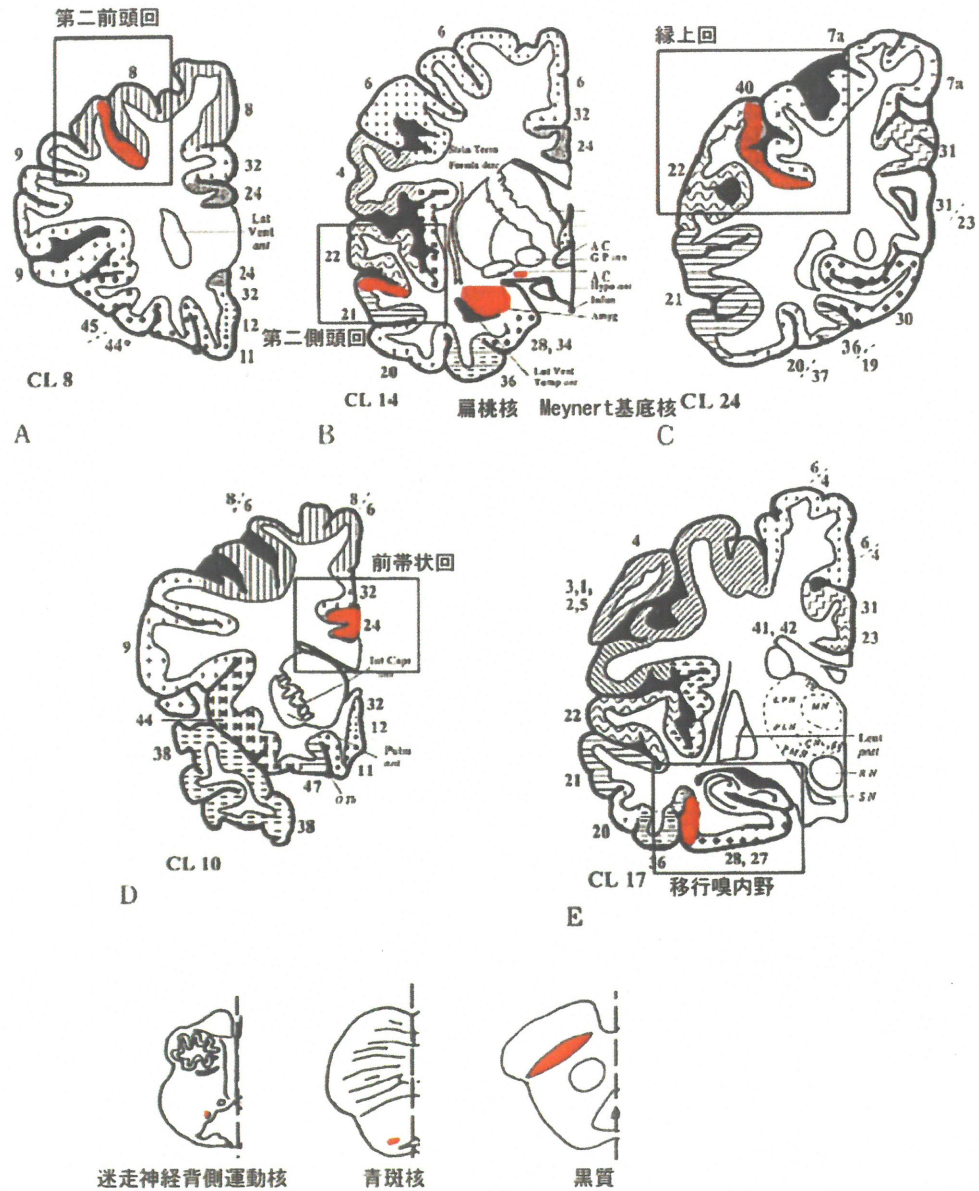
	副腎 psyn 陽性症例	副腎 psyn 陰性症例
皮膚 psyn 陽性症例	12 例	0 例
皮膚 psyn 陰性症例	9 例	133 例

皮膚に psyn 陽性レヴィー小体関連病理を認める症例は副腎に全例レヴィー小体関連病理を認める。

psyn：抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体



図1 第3回レヴィー小体型認知症診断基準会議で推奨された病理学的検索部位



Consensus guideline for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology, 1996. 論文 Figure に記載されている大脳皮質検索部位に脳幹（黒質、青斑核、迷走神経背側運動核）、扁桃核、Meynert 基底核を追加した図。

図 2-1

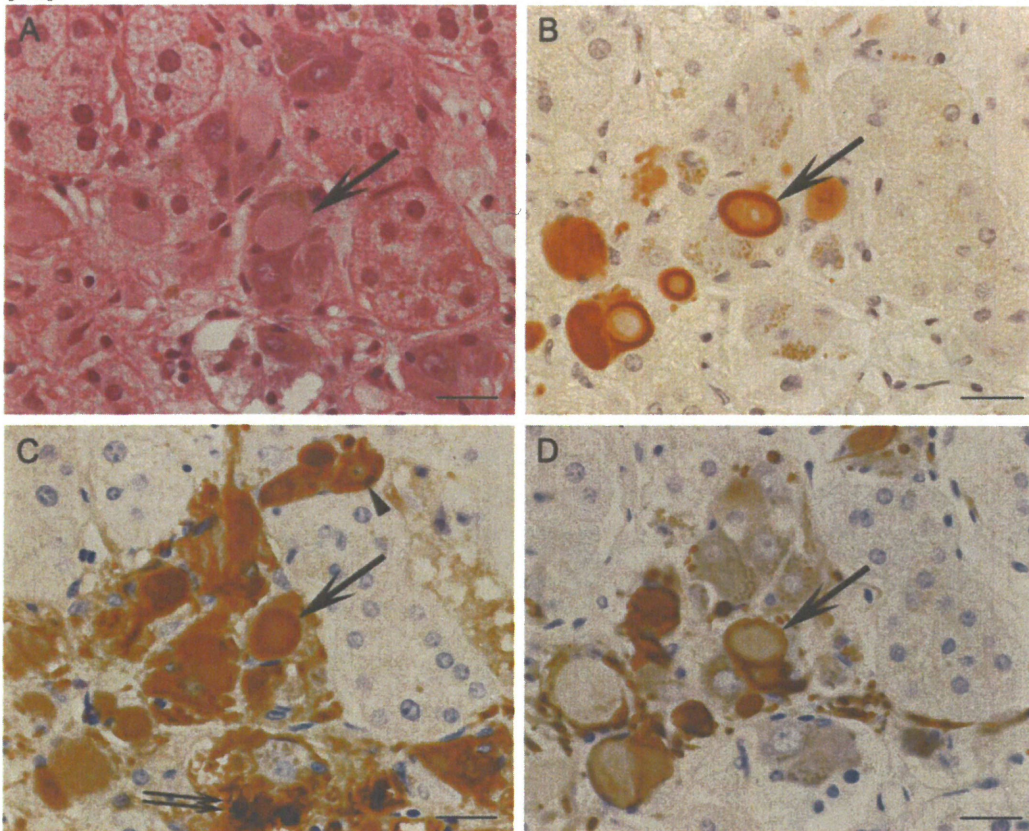


図 2-1 副腎髄質内神経節細胞に認められる抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体陽性レヴィー小体関連病理

A-D : bar=25 $\mu$ m

A: H&E 染色。副腎髄質の神経節細胞内にレヴィー小体を認める (arrow) ほか、周囲の神経突起内にも多数のレヴィー小体を認める。

B: 抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体 (P-Ser129) 免疫染色。神経細胞内や突起内にレヴィー小体 (arrow) を散見するほか、神経節細胞内に dots 状の P-Ser129 陽性所見を認める。

C: 抗 tyrosine hydroxylase (TH) 抗体免疫染色。副腎髄質の神経節細胞自体 (arrowhead) が抗 TH 抗体陽性となるほか、レヴィー小体も抗 TH 抗体陽性となる (arrow)。その他、副腎髄質細胞も抗 TH 抗体陽性となる (double arrows)。

D: 抗リン酸化ニューロフィラメント抗体 (SM131) 免疫染色。一部神経節細胞が陽性となるほか、神経節細胞周囲の神経束が強陽性を示す。レヴィー小体の辺縁が SM131 強陽性となる (arrow)。

図 2-2

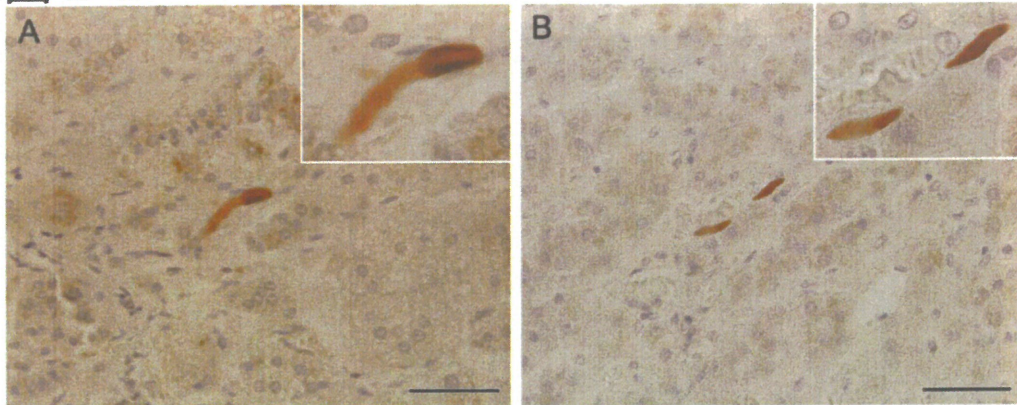


図 2-2 副腎皮質内に認められる抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体陽性所見

A: 抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体 (psyn#64) 免疫染色、bar=25  $\mu$ m

皮質の細胞索間に部分的に腫大する線状の陽性所見を認める。

B: 抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体 (PSer129) 免疫染色、bar=25  $\mu$ m

皮質の細胞索間に線状の陽性所見を認める。

図 2-3

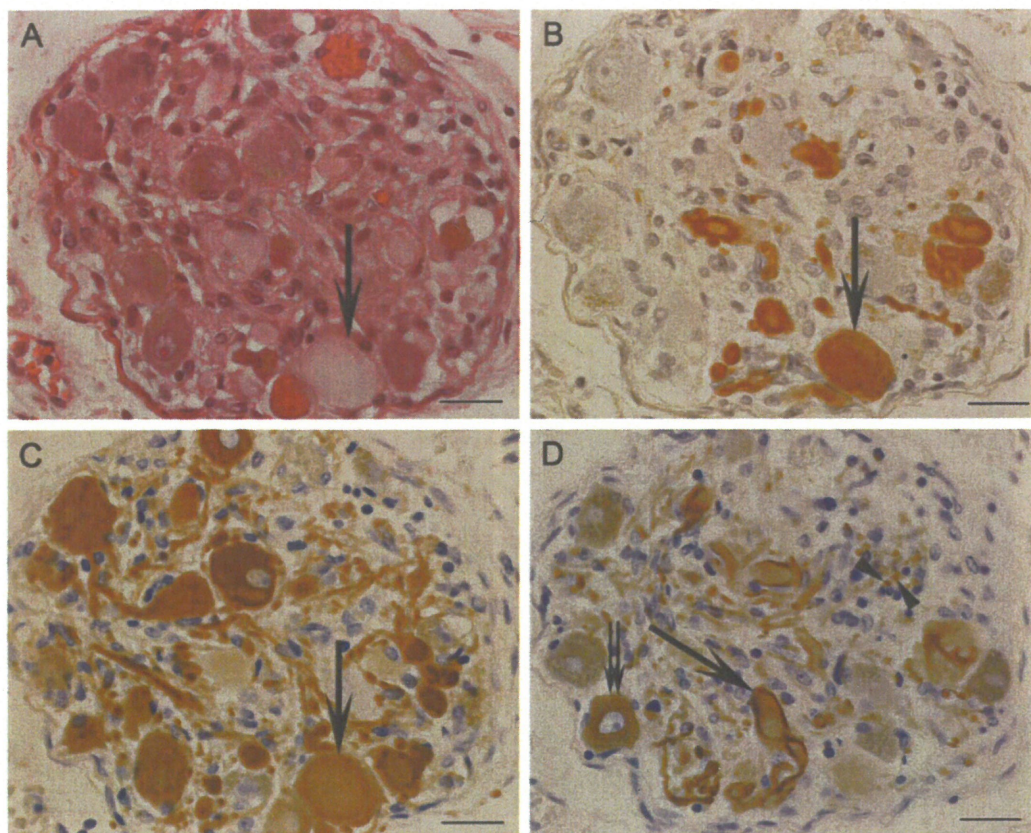


図 2-3 副腎被膜脂肪組織内神経節内の抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体陽性所見

A-D: bar=25 $\mu$ m

A: H&E 染色。神経節細胞周囲の神経突起内に多数の pale body、レヴィー小体を認める (arrow)。

B: 抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体 (Pser129) 免疫染色。H&E 染色において認められる pale body、レヴィー小体が陽性となる他、周囲に線状・点状の陽性所見を認める。

C: 抗 tyrosine hydroxylase (TH) 抗体免疫染色。神経節細胞の胞体及び周囲の神経突起が陽性となる。Pser129 陽性部位も抗 TH 抗体陽性となる。

D: 抗リン酸化ニューロフィラメント抗体 (SMI31) 免疫染色。神経節細胞の perikarya (double arrows) や軸索 (arrowheads) が SMI31 陽性となる。また pale body、レヴィー小体の形成を認める部位では、辺縁部のみ陽性所見がみられ、中心部の染色性は低下している。