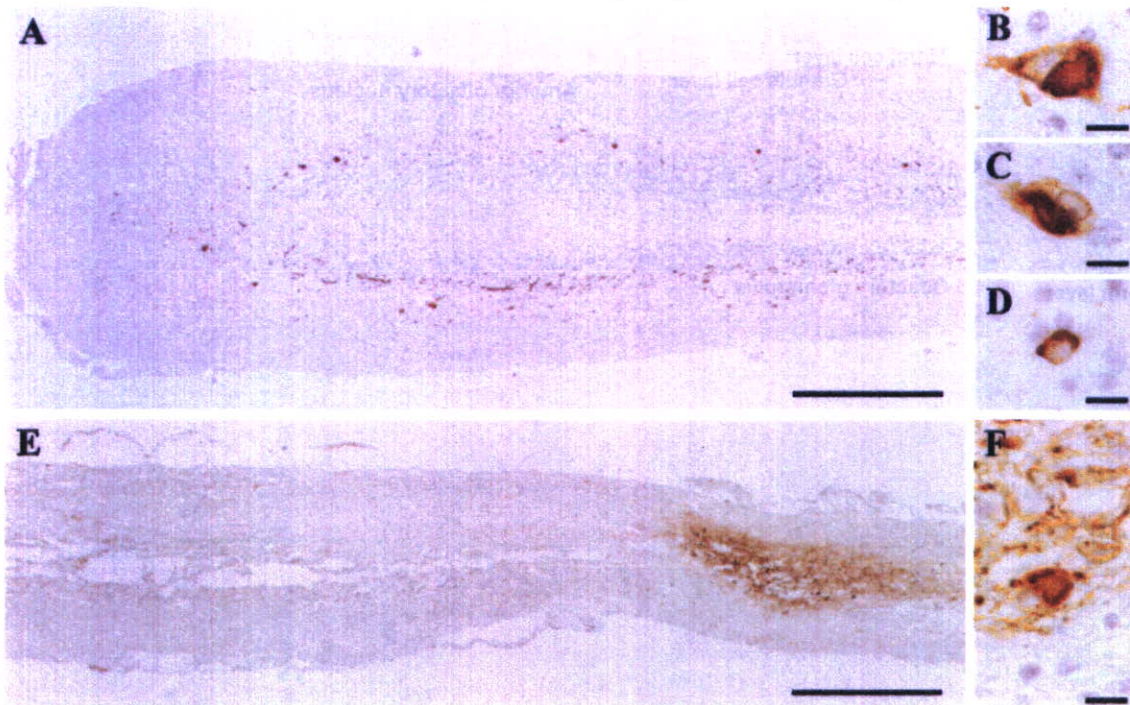


FIGURE 2. Lewy body related α -synucleinopathy in the olfactory bulb.



(A) a case with LBAS in the secondary olfactory structure dominant (bar = 500um)

(B) mitral cell (bar = 10um)

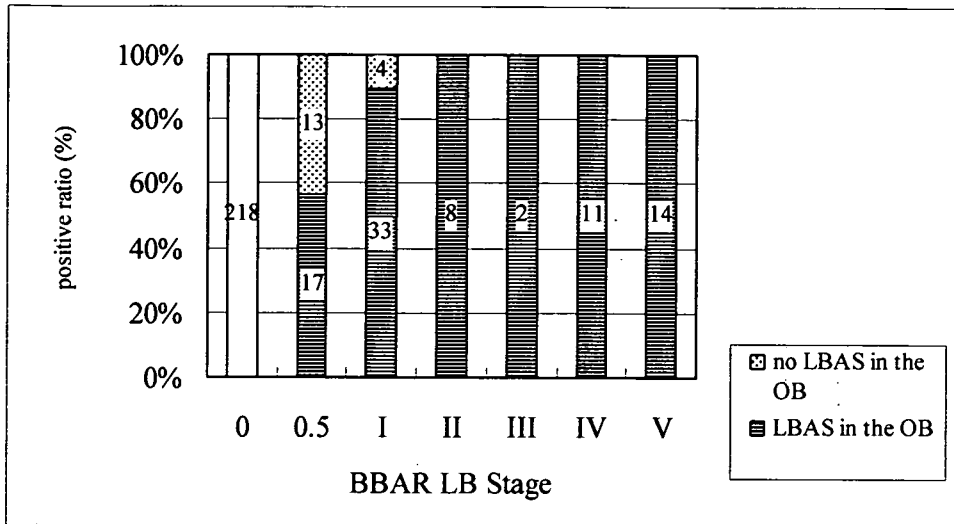
(C) tufted cell (bar = 10um)

(D) granule cell (bar = 10um)

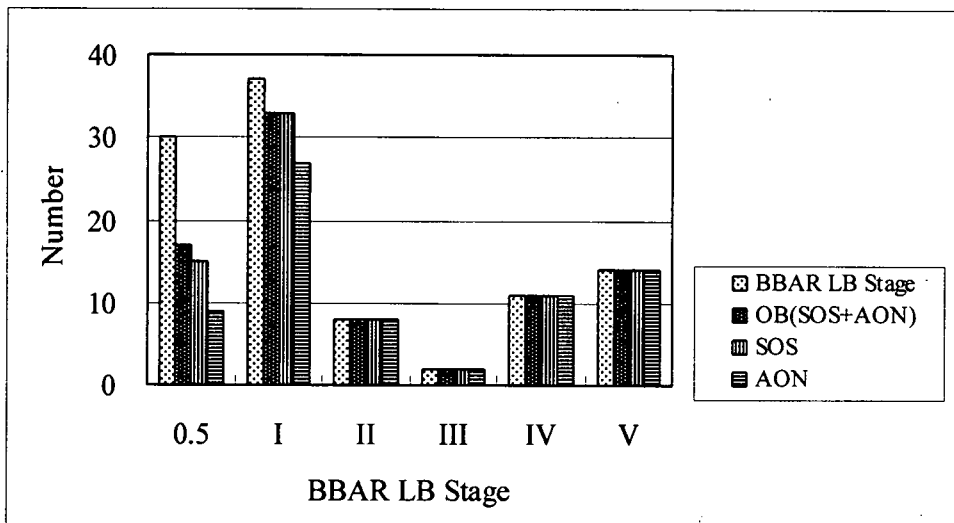
(E) a case with LBAS in the anterior olfactory nucleus dominant (bar = 500um)

neuron of anterior olfactory nucleus (bar = 10um)

FIGURE 3. Relation of the BBAR Lewy body (LB) stage and the olfactory bulb (OB) stage

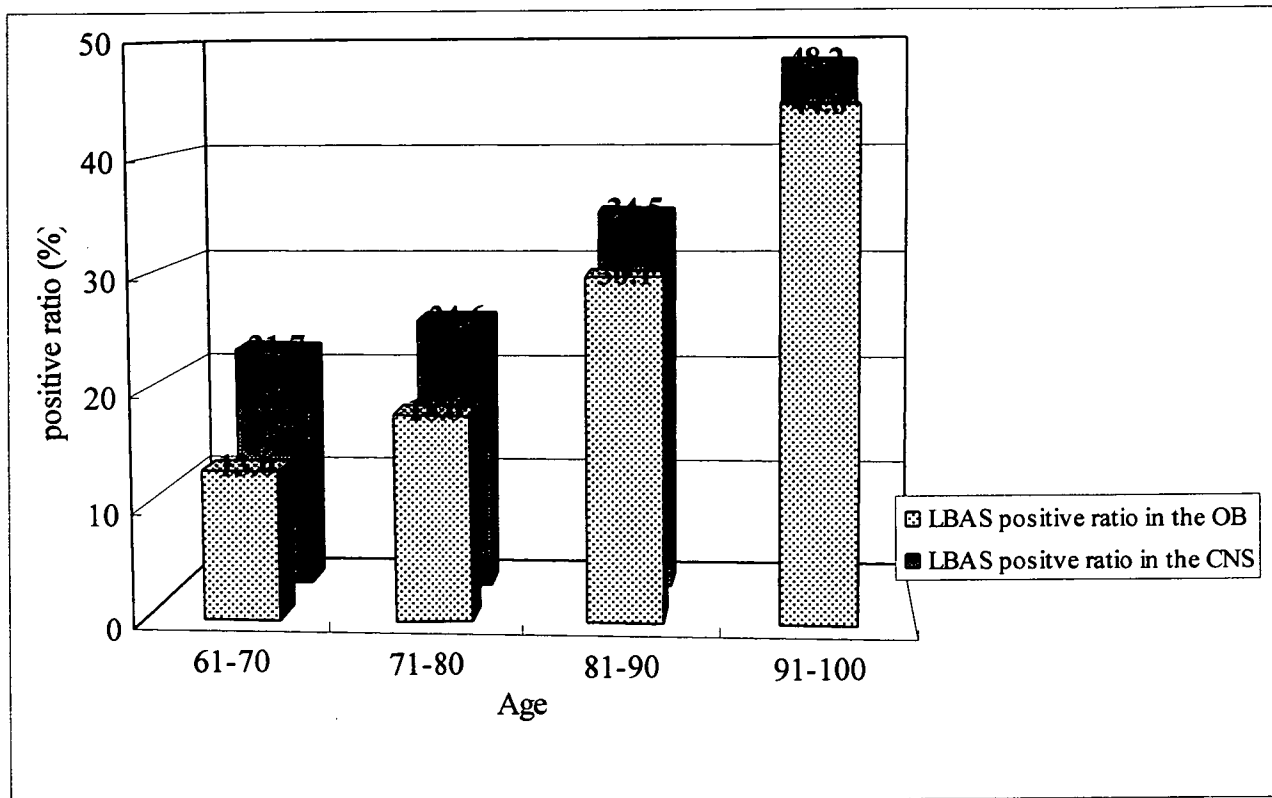


LBAS; Lewy body related α -synucleinopathy



All cases of BBAR LB stage above II revealed anti-phosphorylated α -synuclein immunoreactive structures in the OB.

FIGURE 4. Correlation between the Lewy body related α -synucleinopathy (LBAS) in the olfactory bulb (OB) and the aging.



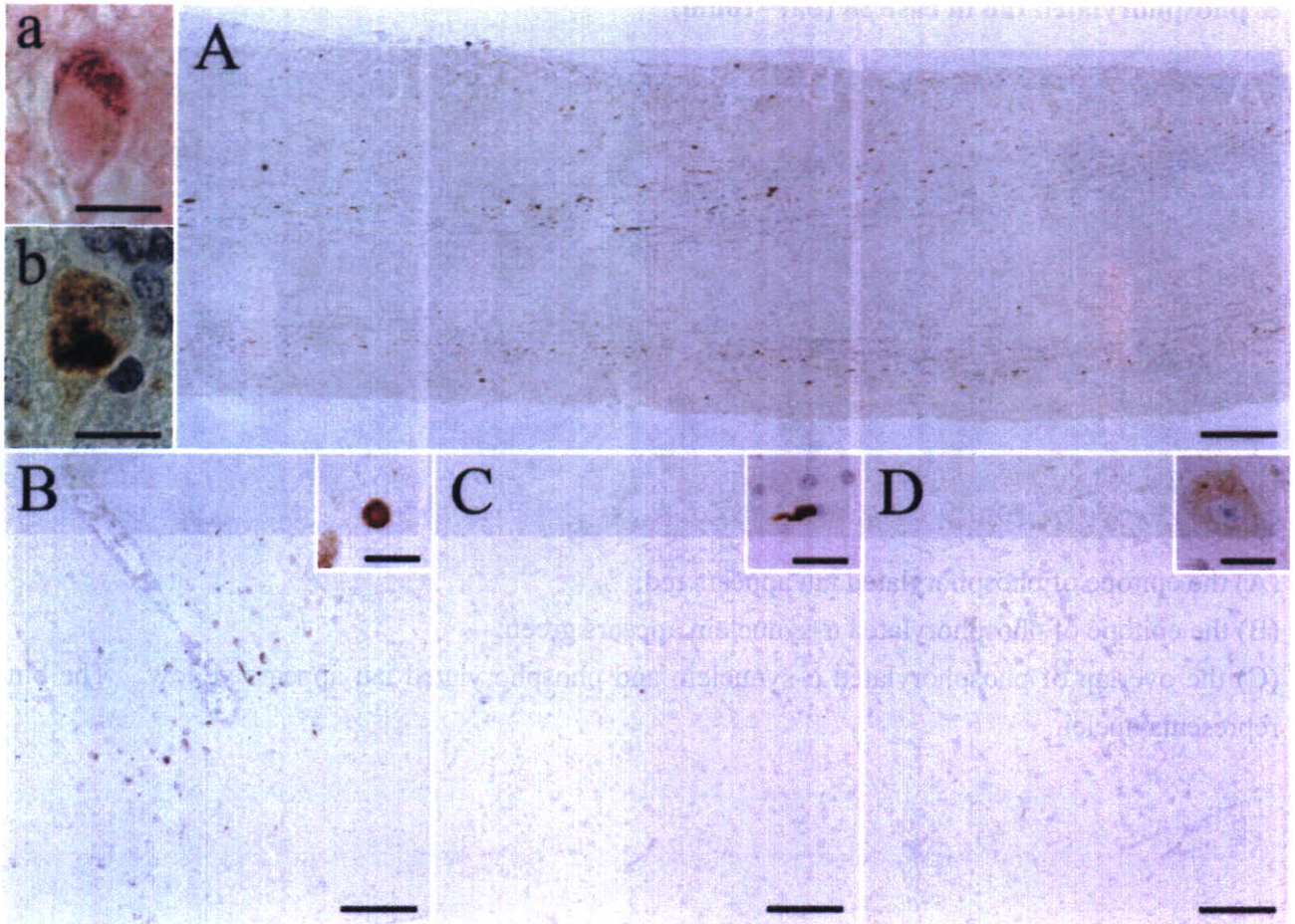
	Mean age at the death
OB positive	84.1±8.1
OB negative	80.6±8.6
CNS positive	83.2±8.3
CNS negative	80.8±8.6

p=0.014

p=0.001

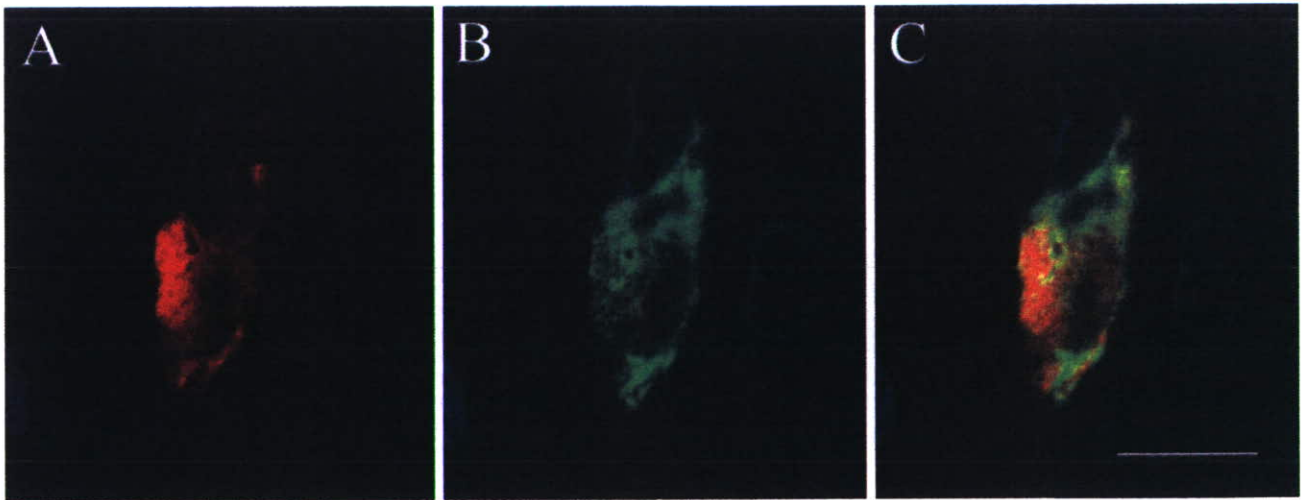
LBAS, Lewy body related α -synucleinopathy; CNS, central nervous system
The LBAS positive ratio in the OB was raising with aging.

FIGURE 5. Lewy body related α -synucleinopathy in the pure case (CASE 36).



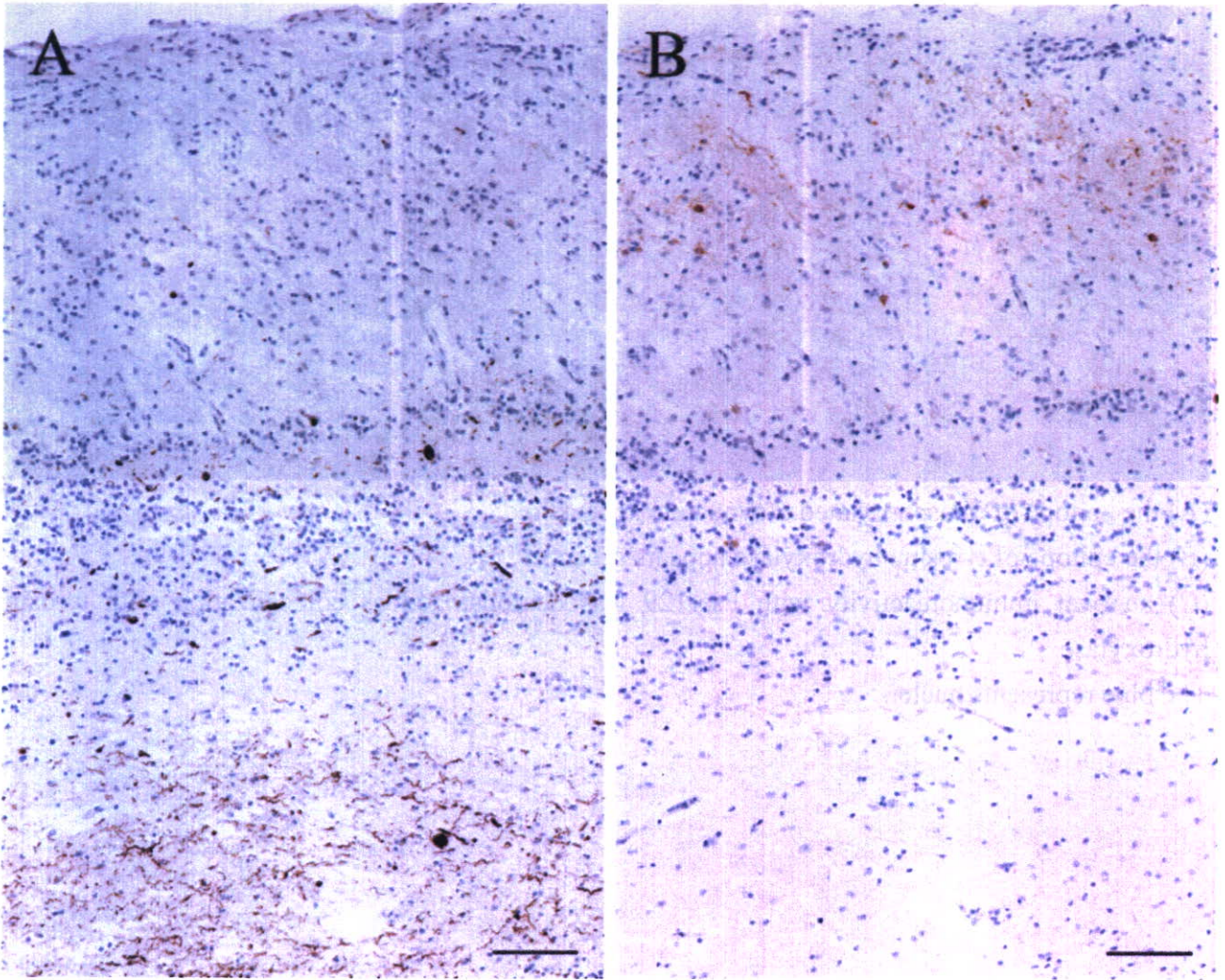
- (A) olfactory bulb (bar = 200um) (a) Lewy body (bar = 10um).
(B) locus ceruleus (bar = 200um), inlet: Lewy dot (bar = 20um).
(C) amygdala (bar = 200um), inlet: Lewy neurite (bar = 20um).
(D) CA2 in the hippocampus (bar = 200um), inlet: psyn#64 positive fine granular dots in neuronal cytoplasm (bar = 20um).

FIGURE 6. Double-immunofluorescence confocal microscopy of phosphorylated α -synuclein & phosphorylated tau in case 38 (bar=10um)



- (A) the epitope of phosphorylated tau appears red;
(B) the epitope of phosphorylated α -synuclein appears green;
(C) the overlap of phosphorylated α -synuclein and phosphorylated tau appears yellow. The blue represents nuclei.

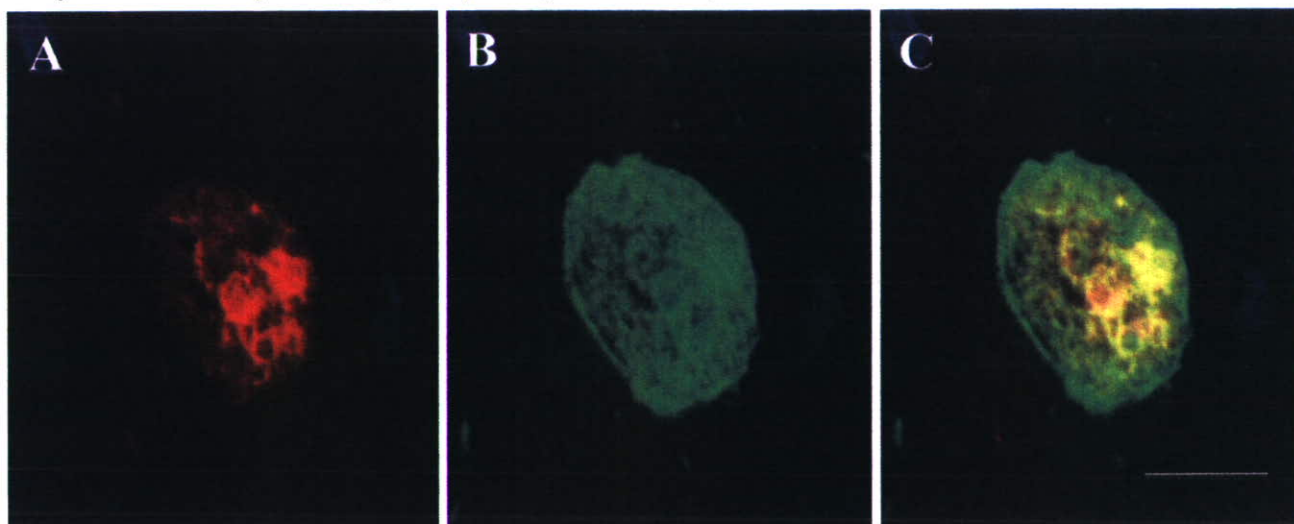
FIGURE 7. Distribution of Anti-tyrosine hydroxylase immunostaining and anti-phosphorylated α -synuclein immunostaining (bar= 100um).



(A) Psyn positive structure revealed mainly secondary olfactory structure and tertial olfactory structure (AON).

(B) TH positive structure revealed surrounding olfactory glomerulus or periglomerular cell.

FIGURE 8. Confocal immunofluorescent study with antibodies raised against phosphorylated α -synuclein and tyrosine hydroxylase (bar = 10um)



(A) the epitope of phosphorylated α -synuclein appears red;

(B) the epitope of tyrosine hydroxylase appears green;

(C) an oval immunoreactivity with Pser129 was demonstrated as colocalization with tyrosine hydroxylase.

The blue represents nuclei.

TABLE 1. Classification of Braak NFT Stage and SP Stage

	Braak NFT Stage						Total		
	0	I	II	III	IV	V		VI	
0	7	59	19	10	2	2	0	99	
Braak SP Stage	A	2	67	17	15	5	0	0	106
B	0	29	12	13	6	1	0	61	
C	0	3	7	6	12	16	10	54	
Total	9	158	55	44	25	19	10	320	

	Braak NFT Stage							
	0	I	II	III	IV	V	VI	
0	Mild Senile Change (MSC)						Neurofibrillary Tangle Change (NFTC)	
Braak SP Stage	B	Plaque dominant Senile Change (PSC)						Alzheimer Disease Change (ADC)
C								

TABLE 2. Lewy body related α -synucleinopathy (LBAS) in the central nervous system and olfactory bulb

BBAR LB Stage [§]	No	LBAS in the OB	SOS					AON					
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
0	218	0	218	0	0	0	0	218	0	0	0	0	0
0.5	30	17	15	10	3	2	0	21	6	2	1	0	0
	0.5B	8	3	5	2	0	1	0	7	0	0	1	0
	0.5T	8	5	3	3	1	1	0	5	2	1	0	0
	0.5A	14	9	7	5	2	0	0	9	4	1	0	0
I	37	33	4	4	17	12	0	10	10	9	5	3	3
	IB	16	13	3	2	7	4	0	7	7	1	1	0
	IT	14	13	1	1	8	4	0	1	3	4	3	3
	IA	7	7	0	1	2	4	0	2	0	4	1	0
II	8	8	0	1	4	3	0	0	2	1	3	2	2
	IIB	3	3	0	0	3	0	0	0	1	0	2	0
	IIT	4	4	0	1	1	2	0	0	1	1	1	1
	IIA	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
III	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	IIIT	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	IIIN	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
IV	11	11	0	2	7	2	0	0	0	4	5	2	2
V	14	14	0	2	10	2	0	0	0	1	2	11	11
Total	320	85	237	21	41	21	0	249	18	18	16	19	19

§: BBAR Lewy body stage [24, 25, and 28].

LB, Lewy body; LBAS, Lewy body related α -synucleinopathy; AON, anterior olfactory nucleus; gran, around the granular cell layer; B, brainstem; T, transitional; A, amygdala variant; N, neocortical

The correlation between AON Stage and SOS Stage in BBAR LB Stage IB, IT, and IA. P-value are respectively 0.004, 0.480, and 0.125. (bold and italic group)

The correlation between BBAR LB Stage IV and V. p-value is 0.004. (bold group)

*, p<0.05; **, p<0.01

TABLE 3. Correlation of Lewy body stage in each anatomical structure of olfactory bulb

		AON Stage		
		0	1	2 \leq
Peripher y Stage	0	235	2*	0
	1	10	4	7
	2 \leq	4	13	45

Yates 2 \times 2 Chi square test:

$$\chi^2 = 236.358, p < 0.001$$

McNemar test:

$$p = 0.004$$

*: complicating by Alzheimer's disease pathology

TABLE 4. The demography of those cases with BBAR-CNS LB Stage equal to or above II, accompanying Lewy body related α -synucleinopathy in the olfactory bulbs.

No.	age	sex	Neuropathological Diagnosis	BBAR CNS LB Stage	Olfactory bulb Lewy stage		adrena I gland	Alzheimer disease related pathology	
					AON	SOS		NFT	SP
1	86	F	CVD	IIB	1	2	+	I	A
2	93	F	CVD	IIB	3	2	+	II	A
3	84	F	CBD/ DG	IIB	3	2	+	I	0
4	79	M	AD/ CVD	IIT	4	4	0	V	C
5	82	F	CVD	IIT	1	1	+	I	0
6	90	F	MCI	IIT	2	3	+	II	A
7	100	M	CS	IIT	3	2	+	IV	B
8	70	M	AD	IIA	4	3	0	V	C
9	66	M	PD	III	2	1	+	I	0
10	81	M	PD	III	4	1	+	III	C
11	93	M	DLBT	IV	4	2	+	I	B
12	92	M	DLBT	IV	3	2	+	I	A
13	84	F	DLBT	IV	4	3	+	VI	C
14	83	F	PDDT/ CVD	IV	2	2	+	III	0
15	91	M	DLBT/ NFTC	IV	2	2	+	III	0
16	93	F	DLBT	IV	3	1	+	I	0
17	90	F	PDDT	IV	3	1	+	III	0
18	87	F	DLBT	IV	3	2	+	III	0
19	79	F	DLBT	IV	2	2	+	I	A
20	93	M	PDDT	IV	3	2	+	III	A
21	79	M	PDDT	IV	2	3	+	III	0
22	91	M	DLBN/ AD	V	4	2	0	IV	C
23	92	M	PDDN/ PSP/ DG	V	2	3	+	II	A
24	99	M	DLBN/ AD	V	4	2	+	V	C
25	74	F	DLBN	V	4	2	+	I	B
26	83	M	DLBN/ ALS	V	4	1	+	II	C
27	86	F	DLBN	V	3	2	+	I	B
28	79	M	DLBN/ CVD	V	4	2	+	II	A
29	83	M	PDDN	V	4	1	+	II	C
30	81	M	DLBN/ AD	V	4	4	0	V	C
31	81	F	DLBN/ DNTC	V	3	2	+	V	0
32	85	F	DLBN	V	4	2	+	III	C
33	74	M	DLBN	V	4	2	+	I	C
34	93	F	DLBN/ AD	V	4	2	+	IV	C
35	92	M	DLBN/ AD	V	4	2	+	IV	C

CNS, central nervous system; AON, anterior olfactory nucleus; granular, granular cell layer and around; adr, adrenal gland; NFT, neurofibrillar tangle; SP, senile plaque; grain, argyrophilic grain; F, female; M, male; CVD, cerebral vascular disease; CBD, corticobasal degeneration; DG, dementia with grain; AD, Alzheimer's disease; CS, cervical spondylosis; PD, Parkinson's disease; DLBT, dementia with Lewy body transitional form; PDDT, Parkinson's disease with dementia transitional form; NFTC, neurofibrillar tangle dominant change; DLBN, dementia with Lewy body neocortical form; PSP, progressive supranuclear palsy; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; PDDN, Parkinson's disease with dementia neocortical form

TABLE 5. Correlation between SOS Stage, AON Stage and AD related pathology

	oB-SOS Stage					total	
	0	1	2	3	4		
MSC	143	9	12	7	0	171	} **
NFTC	25	2	6	1	0	34	
PSC	34	2	12	3	0	51	
ADC	35	8	11	10	0	64	
total	237	21	41	21	0	320	**

	oB-AON Stage					total	
	0	1	2	3	4		
MSC	148	7	10	5	1	171	} **
NFTC	27	0	2	5	0	34	
PSC	36	5	0	3	7	51	
ADC	38	7	5	3	11	64	
total	249	19	17	16	19	320	**

MSC; mild senile change, NFTC; neurofibrillar tangle dominant change, PSC; plaque dominant senile change, ADC; Alzheimer's disease change

*, p<0.05; **, p<0.01

TABLE 6. Demography of five cases, with Lewy bodies only in the olfactory bulbs

Case	Age / Sex	Clinical Dx	CDR	BW (g)	Np Dx	NFT	SP	BBAR		LB related α -synucleinopathy							
								LB Stage	oB	dm	lc	sn	a	ca2	sc	adr	
1	72 / M	HCC	0.5	1351	unremarkable	I	A	0.5T	1	2	0	1	1	1	1	0	0
2	78 / F	CRF dementia	2	1147	CVDE, VE	II	A	0.5B	3	3	1	1	1	1	0	0	0
3	89 / M	Lung carcinoma post radiation therapy	1	1246	early AD	IV	C	0.5A	2	2	0	0	0	1	0	1	0
4	74 / M	COPD	0.5*	1413	AC	V	C	0.5T	2	3	1	1	1	1	1	0	0
5	82 / F	AD	3	1123	AD	V	C	0.5A	1	2	0	0	0	1	0	0	0

Abbreviations: Dx:diagnosis CDR:clinical dementia rating scale BW:brain weight Np:neuropathological NFT:neurofibrillary pathology SP:stages of amyloid deposition AG:grain M:female AD:Alzheimer's disease CRF:chronic renal failure CVDE:cerebral vascular disease embolism VD:vascular dementia HCC:hepatic cell carcinoma COPD:chronic obstructive pulmonary disease AC:Alzheimer's disease change OB:olfactory bulb AON:anterior olfactory nucleus SOS:secondary olfactory structure dm:dorsal motor nucleus of vagus lc:locus coeruleus sn:substantia nigra a:amygdala ca2:ca2 of the hippocampus sc:spinal cord

皮膚生検によるレビー小体病診断の試み

分担研究者：齊藤祐子¹⁾²⁾

研究協力者：○池村雅子²⁾、小尾智一³⁾、寺田達弘³⁾、杉浦明³⁾、山崎公也³⁾、宍戸丈郎³⁾、
溝口功一³⁾

主任研究者：村山繁雄²⁾

1) 東京都老人医療センター剖検病理科、2) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、
3) 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 神経内科

研究要旨

昨年本研究班班会議で、皮膚にレビー小体が発見される事を報告し、レビー小体病の生検診断の可能性を述べた。今回、自律神経障害の目だった2症例で、皮膚生検を検討する機会を得たので報告する。一例は抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陰性、一例は陽性であり、皮膚生検によりレビー小体病が診断可能である事を示すことができた。発汗障害を認める部位を生検部として選択することがより有効な結果を得る可能性がある。

A. 研究目的

レビー小体病の診断が皮膚生検で可能であるかを検討する。

下障害には気づかれなかったが肺炎と心不全を合併。呼吸が微弱のため気管切開し人工呼吸器装着となった。以後ベッド上での生活。精査目的で転院。

B. 研究方法

【症例1】 73歳、男性。

【主訴】 失神、排尿困難、睡眠時無呼吸

【既往歴】 28歳、胃潰瘍手術。69歳、C型肝炎。70歳、前立腺肥大。72歳腹部大動脈瘤手術。

【家族歴】 特記すべきことなし。

【現病歴】 50歳代からいびき。60歳代から妻に睡眠時の無呼吸を指摘された。68歳、感冒後より起立時、歩行時、排尿後に失神するようになり、近医神経内科で起立性低血圧の診断。また、排尿障害が出現し、歩行が緩慢となった。70歳、近医呼吸器科で睡眠時無呼吸症候群と診断されCPAPを導入されたが本人は1カ月で中止。72歳から間歇式自己導尿。姿勢は前屈して左に傾くようになったが、すくみ、小刻み歩行、開脚歩行は見られず。73歳からは伝い歩き。嚥

【一般身体所見】 身長 162cm、体重 51.3kg、
血圧 142/94、脈拍 89（不整）、呼吸 24回。

【神経学的所見】 意識清明で指示に従える。気管切開しており評価は不十分だが明らかな構音障害なし。側方注視時眼振様眼球運動、仮面様顔貌、嚥下障害、四肢近位筋優位筋力低下（MMT 近位 3~4/5、遠位 5-/5）と動作緩慢、筋トーン低下、下肢腱反射消失、病的反射なし、下肢振動覚低下（7 sec）、排尿困難と起立性低血圧。

【検査所見】

1) MRI：両側淡蒼球部に T1-low、T2-high intensity area。

2) eZIS：前頭葉円蓋部に左優位の血流低下。

3) MIBG scintigraphy：early H/M ratio=1.5、
delayed H/M ratio=1.35。

4) 60° head-up tilting test：Bp 124/81 p85→

tilt 直後に Bp 60/36 p102。ADH は 6.4→3.4。
Noradr は 314→308。

5)末梢神経伝導速度：正常。

【臨床のまとめ】自律神経症状が先行しており Shy-Drager syndrome と診断していたが、画像診断上 MSA の所見に乏しく、かつ MIBG scintigraphy の H/M 比が低下していたため左腓腹神経走行部位の 5mm、皮膚 punch biopsy を施行した。

【症例 2】 73 歳 男性。

【主訴】意識消失発作。

【既往歴】68 歳腎機能障害、71 歳前立腺肥大。

【家族歴】特記すべきことなし

【現病歴】30 歳代後半に検診で収縮期血圧が 80mmHg 未満であった。40 歳代に徐脈を指摘(40/分台)された。60 歳頃からトイレで倒れることがあり、また汗を半身(左右どちらだったかは不明)にしかかかなくなり、血圧が極端に変動する等の症状を認めたため、近医を受診し自律神経障害と診断された。塩酸エチレフリン、メチル硫酸アメリジウムを開始された。66 歳時弾性ストッキングも着用しはじめたが症状不変。72 歳から意識消失発作を起こし 3 回救急車にて近医に搬送された。意識消失は排尿時や、食後急に立ちあがった時などにしばしば認めた。ここ 1 年は尿漏れも認め、リハビリパンツの着用も始めた。今はどんなに暑くても汗をかかなくなり、暑い日は外出を避けるようになった。

【理学所見】BMI22.4、体温 35.9 度、脈拍 63/分 整、血圧 165/95mmHg (左右差なし)、room air にて SpO2 96%。胸腹部に異常所見なし。

【神経学的所見】瞳孔正円同大、対光反射良好、他脳神経系異常なし。筋力低下なし。四肢深部腱反射亢進あり。病的反射なし。振動覚低下なし。頻尿、尿漏れあり。発汗減少あり。便秘あり。

【検査所見】

1) 尿検査異常なし。血算異常なし。肝機能異常なし、LDL-chol 115.1 mg/dl、S-Glu 99 mg/dl、HbA1c 6.1%、BUN 22.4 mg/dl、Cre 1.59 mg/dl、

BNP 81.2 pg/ml。

2) 心電図；洞調律、HR 62/分、軸正常、QTc 0.407、CVR-R 0.81%。

3) 経胸壁心エコー；EF64%(55~80)、有意な弁膜症なし。

4) 頭部 MRI；両側側脳室周囲に T2、FLAIR にて高信号域わずかにあり。

5) 頭頸部 MRA；右後交通動脈は描出不良、他主幹部動脈は描出良好。有意狭窄なし。

6) 頸髄、胸髄 MRI；髄内病変なし。

7) 脳 SPECT(定性、ECD)；有意な血流低下なし。

8) MIBG 心筋シンチ；早期相 H/M=1.3、後期相 H/M=1.25 とともに取り込み低下あり。

9) 神経伝導検査；右正中神経 SNAP 低下あり、左正中神経 SCV 低下あり、他異常なし。

10) Head up tilt test；臥位 163/84mmHg、HR 60/分、立位(60°)直後 86/48mmHg、HR61/分、1 分後 62/33mmHg、HR 65/分、検査は 1 分で中止。ADH、カテコールアミン反応性上昇なし。

11) NA 静注試験；NA 0.3 μg/分、3 分間投与 前値 162/89mmHg、HR 59/分、3 分後 188/94mmHg、HR 60/分。

12) 発汗試験(両下腿のみで実施)；体温 1°C 上昇時点で、下腿内側では発汗あり、足背にも一部発汗あり、外側では発汗なし。

【臨床のまとめ】臨床的には、pure autonomic failure と考えられ、皮膚自律神経終末の synuclein 沈着の有無を検索するため、両側外果下部で皮膚の 5mm punch biopsy を試行。

【方法】ホルマリン固定後パラフィン包埋し、6 μm 厚の切片を作成した。Hematoxylin and Eosin 染色に加え、二種類の抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (PSer129(polyclonal)、psyn#64(monoclonal))、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体(SMI31)抗体を用いて、免疫組織化学的に検索を行った。免疫染色にはベンタナ自動免疫装置を用いた。

C. 研究結果

症例 1: 組織学的には、真皮内の神経束に僅かに Pser129 陽性を疑う小さな構造を認めた。しかしながら、剖検例を用いた検討で Lewy body disease の皮膚に見られた強い染色性とは異なり、また非常に小さく、psyn#64 染色では陽性像を得られなかった事より、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性所見ありと確定するには至らなかった。

症例 2: 組織学的には、左外踝の検体において、真皮及び皮下組織に分布する神経束に dots 状の抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性所見を認めた。連続切片を用いた検討で、Pser129 及び psyn#64 どちらでも同じ部位に陽性を確認することができた。また SMI31 陽性となる血管周囲の神経束にも、神経線維に沿った抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性所見を認めた。左と比較し右では、小さな神経束に小さな陽性所見は見られたものの、非常に軽度であった。

D. 考察

皮膚のレビー小体病変に対応する所見として、発汗障害が最も特異度が高いと考えられる。症例 1 については、発汗障害の所見があることを確認した部位を採取していないことが問題である可能性がある。症例 2 については、発汗低下部位の皮膚無髄神経線維内に陽性所見を認め、直接末梢自律神経病変が臨床症状に関与している可能性がある。病理学的に見られた左右差と初期における臨床症状の左右差の一致が興味深い。

E. 結論

皮膚生検によりレビー小体病が診断可能であり、発汗障害を認める皮膚を選択することがより有効な結果を得る可能性がある。

[参考文献]

1. [書籍]村山繁雄. 加齢におけるパーキンソン病関連病理の発現: 山本光利・編. パーキン

ソン病、病理学、自律神経系研究の進歩、中外医学社発行、2004 ; 34-45.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

村山繁雄、齊藤祐子、池村雅子. 一般内臓器の検索が神経疾患の診断に果たす役割. 病理と臨床. 2007 ; 25 巻 ; 1105-1110.

2. 学会発表

なし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

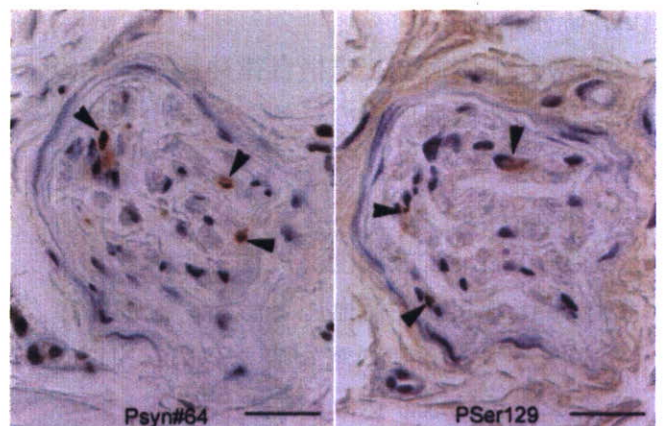


図 1. 症例 2 皮膚神経束内の抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色陽性所見

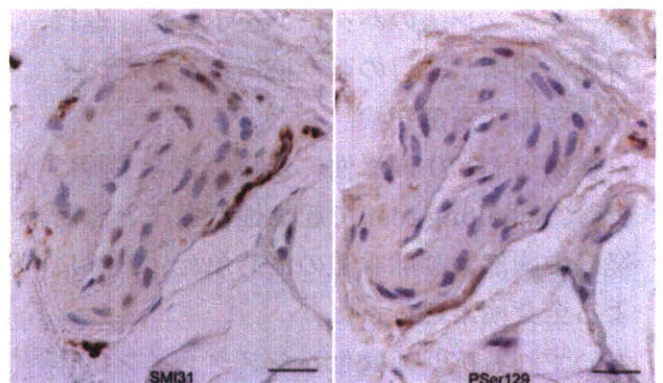


図 2. 症例 2 血管周囲抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色陽性所見 (左外踝部)

末梢自律神経系検索で確定診断できた、レビー小体型自律神経不全症の剖検例と手術例

分担研究者：齊藤祐子¹⁾²⁾、金丸和富³⁾、石井賢二⁴⁾、

協力研究者：広吉祐子³⁾、平田秀爾⁵⁾、福武敏夫⁴⁾、池村雅子²⁾

主任研究者：村山繁雄²⁾、

1) 東京都老人医療センター剖検病理科、2) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、

3) 東京都老人医療センター神経内科、4) 東京都老人総合研究所附属診療所（ポジトロン医学研究施設）、5) 亀田メディカルセンター神経内科

研究要旨

臨床的に起立性低血圧と診断し、病理学的に Lewy 小体型自律神経不全症と確定診断した 2 症例を報告する。Lewy 小体病は、中枢神経系のみならず、心交感神経系をはじめとする末梢自律神経系を侵すため、検索可能な末梢組織を用いて、生前に病理診断ができる可能性が示された。

A. 研究目的

Lewy 小体病変を末梢自律神経系に認めた、起立性低血圧症の二例を報告する。

B. 研究方法

症例 1 は 86 歳女性、失神を主訴とし、Tilt test で起立性低血圧と診断。記憶障害を主体とする軽度の認知症を認め、MIBG 心筋シンチは取り込みが著明に低下、ドーパミン PET1 では、11C- CFT は著明低下、11C- Raclopride は正常から軽度亢進と、パーキンソン病のパターンを示した。進行胃癌が判明し、胃の亜全摘術を行った。その胃断端非癌部を検討した。

症例 2 は 70 歳男性。ふらつきを主訴に受診、Schel long test で起立性低血圧と診断。経過中胸部大動脈乖離のため急死、剖検による全身検索を行った。

いずれも抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn #64) を用い、Ventana NX20 自動免疫染色装置で免疫組織学的に検討した。

C. 研究結果

症例 1 の胃内腸管神経叢に Lewy 小体病変の存在を確認した。

症例 2 では、副腎髄質内神経節細胞に多数の Lewy 小体を認めた (図 2)。脳重は 1380g、psyn#64 免疫染色で、迷走神経背側運動覚、青斑核に Lewy 小体・Lewy neurites を散見したが、中脳・辺縁系には Lewy neurites を少数、新皮質には Lewy 小体病変を認めなかった。

以上より、Lewy score 0、Braak Stage II、改訂版 DLB Consensus Guideline (2005) 脳幹型、高齢者ブレインバンクステージ IIB と診断された。

C. 考察

自律神経不全症は、パーキンソン病に伴うもの、多系統萎縮症に伴うもの、病理所見を伴わないもの (pure autonomic failure : PAF) に分類される。上記 2 症例は、臨床的にパーキンソン症状を認めず、

PAF に分類されるが、Lewy 小体の存在からは、パーキンソン病に伴う自律神経不全症との一連の疾患として、Lewy 小体型自律神経不全症と診断することが、より正確と考えられる。

Lewy 小体の分布には、初期には偏りがあり、末梢自律神経系に強調された症例が存在することは、最近の MIBG 心筋シンチの適用だけでなく、我々の高齢者連続剖検例の検討からも明らかとなってきた。症例 1 は、手術摘出材料を検索することで、生前診断が可能であることが、示された点が、特筆すべきと考える。

D. 結論

Lewy 小体型自律神経不全症の存在を、病理学的に確認した。本疾患は、末梢自律神経系の検索で、生前診断可能である場合がある。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

広吉祐子、金丸和富、池村雅子、齊藤祐子、石井賢二、村山繁雄：末梢自律神経系検索で確定診断できた、レビー小体型自律神経不全症の手術例、第 184 回日本神経学会関東地方会、2008 年 3 月、東京

H 知的財産権の出願・登録状況 なし

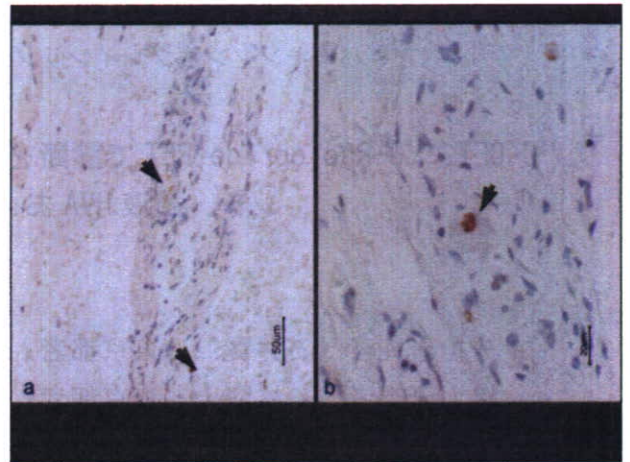


図 1. 症例 1. 胃神経叢内抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色陽性所見
a. Missner 神経叢
b. Auerbach 神経叢内神経細胞

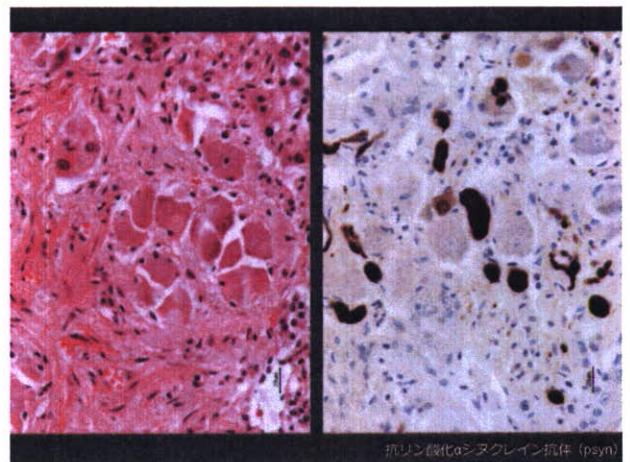


図 2. 症例 2. 副腎髄質交感神経節内 Lewy 小体。左：H.E.染色。右：抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色

^{11}C -CFT、 ^{11}C -Raclopride PET で診断を確認したパーキンソン病における ^{123}I -MIBG 心筋シンチ、髄液 HVA および 5-HIAA の診断的意義の検討

分担研究者：石井賢二 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
協力研究者：石橋賢士 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
川崎敬一 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
橋本昌也 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
織田圭一 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
石渡喜一 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
分担研究者：齊藤祐子 東京都老人医療センター 剖検病理科
金丸和富 東京都老人医療センター 神経内科
主任研究者：村山繁雄 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク

研究要旨

パーキンソン病(PD)診断において最も感度特異性が高いドパミン PET で診断を確認した症例を対象として、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチ H/M 比と髄液 HVA、5-HIAA 濃度の PD 診断における有用性を検証した。H/M 比カットオフ値を早期像 1.85、後期像 1.6 としたとき、PD 診断の感度は 72.7%、77.3%、特異度は 90.0%、90.0%であったが、Yahr1&2 の早期軽症例での感度は 61.5%、69.2%と更に低い。黒質線条体系の変性指標 ^{11}C -CFT と心臓交感神経系の変性指標 H/M 比との間に相関はなく、両者は独立して進行すると考えられた。髄液 HVA および 5-HIAA 濃度の低下は PD では黒質線条体系の変性の良い指標となる。

A. 研究目的

近年パーキンソン病やレビー小体型認知症の補助診断法として、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチによる H/M 比の測定が広く用いられるようになった¹⁾。その診断的意義は必ずしも確立されていないにもかかわらず、診断の容易さから日常臨床ではきわめて広範に用いられ、しかも安易に解釈されることが多いのではないかと危惧される。現に ^{123}I -MIBG 心筋シンチの結果が正常であるという理由で、他院においてパーキンソン病の診断を否定された患者が、セカンドオピニオンを求めて専門外来を訪れるケースもしばしば経験する。

髄液 HVA と 5HIAA 濃度は髄液検査の折にしばしば測定され、やはりパーキンソン病の補助診断法として、中枢におけるカテコラミン代謝を反映する指標として考えられているが²⁾、パーキンソン病の診断や病態理解にどのような意義を有するのかについてはまだ確立していない。

本研究では、パーキンソン病診断において最も感度特異性が高いと考えられるドパミン PET (^{11}C -CFT、 ^{11}C -Raclopride) によって診断を担保した症例において、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチ H/M 比測定と髄液 HVA、5-HIAA 濃度測定のパーキンソン病診断における有用性を検証する。昨年度は複数施設の ^{123}I -MIBG 心筋シンチ

を合わせた結果であったが、今年度は東京都老人医療センター1施設のみの症例に限定し、症例の選択にはパーキンソン病パスによる臨床評価に基づく臨床診断基準の適用を行い、より厳密な検討を期した。

B. 研究方法

パーキンソン病の臨床診断基準³⁾およびドパミンPET (^{11}C -CFT および ^{11}C -raclopride PET)の所見を合わせて診断したパーキンソン病 22例と、臨床的には parkinsonism を呈したが、臨床診断基準および PET 所見がパーキンソン病に合致しなかった症例 10例 (MSA6例、PSP3例、薬剤性1例) に対し ^{123}I -MIBG 心筋シンチを行い、H/M 比によるパーキンソン病の診断感度、特異度を求めた。塩酸セレギリン服用中の症例、心疾患の既往歴のある症例はこの検討から除外した。また、 ^{11}C -CFT の線条体取り込みと H/M 比との相関を検討した。更に、パーキンソン病群の 16例と非パーキンソン病群の 7例 (いずれも抗パーキンソン薬未服薬) では、髄液 HVA および 5-HIAA 濃度と ^{11}C -CFT の線条体取り込みとの相関を検討した。

ドパミン系 PET はドパミントランスポータを標識する ^{11}C -CFT を節前神経機能の指標として、ドパミン D_2 受容体を標識する ^{11}C -raclopride を節後神経機能の指標として用い、東京都老人総合研究所において施行した。PET の撮影は、約 300 MBq のトレーサ静注後、平衡状態と見なせる時間帯、すなわち、 ^{11}C -CFT の場合は 75 分後より 15 分間、RAC の場合は 40 分より 15 分間の撮影を行なった。撮影は SET 2400W (島津製作所、京都市) を用い 3D モードで行なった。トランスミッションスキャンによる吸収補正を行ない、filtered back projection 法により 3.125 mm 間隔、50 スライスの断層画像に再構成した。画像マトリクスは 128 x 128 x 50、ボクセルサイズは 2.0 x 2.0 x 3.125 mm である。 ^{11}C -CFT と ^{11}C -raclopride の画像を位置合わせした後、左右の小脳および線条体に関心領域を設定した。前交連・後交連基

準面より約 1 cm 上方のスライスから 3 スライスに渡り、直径 8 mm の正円の関心領域を各スライスごとに左右の線条体に対して、尾状核に 1 ケ、前部被殻に 2 ケ、後部被殻に 2 ケ連ねて設定した。ドパミン神経系の存在しない小脳への集積を非特異的参照として、小脳の値で各関心領域の値を序した対小脳比で評価した。この対小脳比はダイナミック収集とコンパートメントモデルにより求めた受容体結合能と直線的にきわめて良く相関することが既に報告されている。

^{123}I -MIBG 心筋シンチは、東京都老人医療センターにおいて施行した。 ^{123}I -MIBG 111 MBq を静注し、15 分後から 5 分間の撮影 (早期画像) と、約 3 時間後から 5 分間の撮影 (後期画像) を SPECT 撮影装置プリズム (島津製作所、京都市) で撮影し、それぞれの画像の縦隔 (M) と心筋 (H) 上に関心領域を設定し、縦隔を参照とした心筋への取り込み率である H/M 比を求めた。
(倫理面への配慮)

PET 検査は研究目的で東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設において施行した。PET 検査に用いる診断薬 ^{11}C -CFT および ^{11}C -raclopride の合成法、品質管理基準、使用法は東京都老人総合研究所短寿命放射性薬剤臨床使用委員会において承認されたプロトコルに基づいて合成、投与を行っている。また、この研究のプロトコルは東京都老人総合研究所倫理委員会において承認されている。全ての被験者に対して検査の安全性、侵襲性、被曝量などの情報を詳しく説明した上で、文書による同意を得たあと、検査を実施している。

C. 研究結果

1. PD 診断における ^{123}I -MIBG 心筋シンチの感度・特異性の検討

ドパミン PET 診断にもとづく PD 群と非 PD 群における ^{123}I -MIBG 心筋シンチの H/M 比を比較した (図 1)。PD 診断のカットオフ値を