

らなかったかについては、歴史的経緯を述べる必要がある。

また、今回のPDD/DLB国際シンポジウムで、順天堂大学水野美邦、森 秀生両博士より、LBDは病理学的概念であり、臨床的な名称で人口に膾炙しているPDを包括的に用いることが、命名をめぐる混乱を終始させるのに有効であるという主張がなされた。実際、上掲二学会においても、いわゆるPD/PDD/DLBを臨床的に専門とする神経内科医・精神科医から、これら三者の病理学的鑑別について、多くの質問を受けた。しかし後述するように、純粋神経病理学的見地から、この三者を鑑別することは不可能である。私は、水野博士らの立場に全面的に賛成する立場より、このレビューを執筆する。

### A. PDDとDLBの命名をめぐる歴史

PDは、James Parkinsonにより、安静時振戦、寡動、筋強剛、姿勢反射障害という臨床記載をも

とに発表されたが、認知障害は伴わないと明記された。CharcotによりParkinsonの記載が再評価されたときも、運動障害が主症状で、認知障害はないとの疾患概念が、流布することとなった。

PD患者が認知障害をきたすことは、臨床面では観察されていたが、皮質下病変によるものでbradyphreniaとよぶべき思考過程の遅延で、時間をかければ達成できる点で、dementiaとは異なるという主張がされていた。また他の疾患の合併、治療薬剤の副作用をまず考えるべきであるという考えが主流であった。

一方、LBについては、1912年に、PDの迷走神経背側核とMeynert基底核において、Lewyがhematoxylin and eosin (HE) 染色で特徴的封入体を初めて記載し、その後Tretiakoffが黒質で記載し、PDの中核病理であると指摘した。1953年Greenfieldは、Parkinson病においては、LBが脳幹に出現することが診断的意義を有することを教科書的に記載し、1960年代になり、PDの診断にはLBが必須であるという概念が定着した。

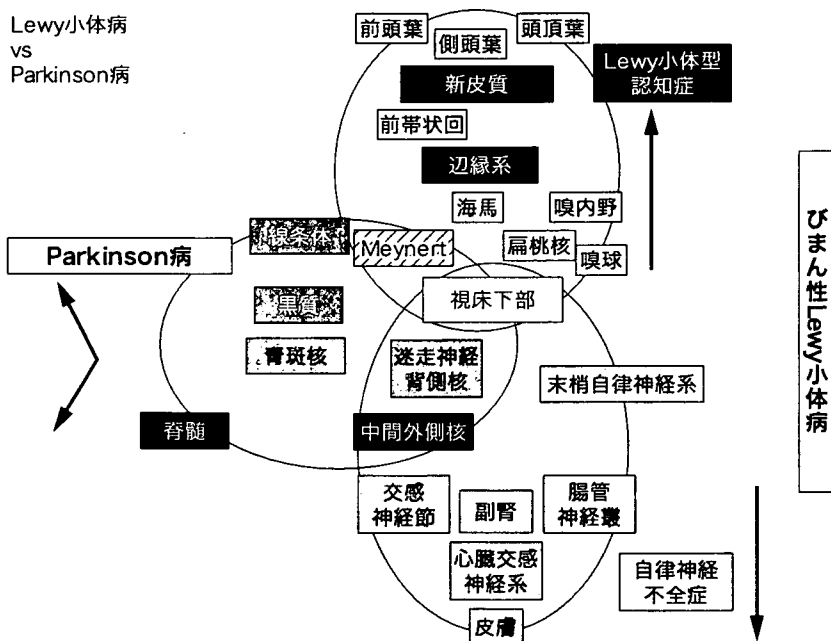


図1 Parkinson病 (Lewy小体病) は全身疾患である

一方、Mayo ClinicのOkazakiらは、1961年、認知症で、幻視と筋強剛を呈する2症例で、皮質にLBを初めて記載したが、PDとの関係には言及しなかった。したがって、DLBの概念の成立には、1976年の、認知症、妄想、幻視、錐体外路症状を中核症状とする症例群に関する、小阪憲司博士の記述が大きく貢献している。小阪らは、病理学的検索より後方視的に臨床症状を抽出する手法をとり、LBの分布により、脳幹型、辺縁型、新皮質型に分類し、これらを総合的に、Lewy小体病(LBD)と命名した<sup>3)</sup>。そして、辺縁型と新皮質型を含め、びまん性Lewy小体病(diffuse Lewy body disease: DLBD)<sup>4)</sup>と命名し、認知症の責任病理となりうること、脳幹型が臨床的にParkinson病とほぼ一致するが、臨床と病理は完全には一致しないことを指摘した。

しかし、皮質型LBを、HE染色だけで見分けることは、欧米の神経病理学者には困難であったことより、この疾患概念はなかなか普及しなかった。1984年になり、抗ubiquitin抗体免疫染色で、LBが高感度に認識されるという、Kuzuharaら<sup>5)</sup>の業績により、はじめて皮質型LBが容易に検出可能となった。これを受けて、第1回国際シンポジウムが開催され、DLBコンセンサスガイドラインが1996年に提出された<sup>6)</sup>。

この段階で、Parkinson病関連認知症ともいべきこの疾患群には、DLBDを含め、PD変化を伴うAlzheimer病(AD)、偶発性Lewy小体を伴うAD、Lewy body variant of AD、senile dementia of Lewy body type等の名称が乱立していた。その解決として、McKeithはDLBの名称を新たに作り、その定義として、認知症がありLewy小体があればそうよぶという、包括概念を呈示した。その結果、ADとの線引きの問題は将来の検討課題となった。

臨床的診断基準として、中核症状、支持徴候、示唆徴候が定められ、症状の変動が、中核症状に

含められた。

さらにこのガイドラインで、小阪らのLB進展分類に従い、HE染色あるいは抗ubiquitin抗体免疫染色により、辺縁系と新皮質のLewy小体の数に基づいてLewy scoreを算出し、脳幹・辺縁系・新皮質型に分類する病理診断基準が呈示された。しかし、ubiquitinは、元々ADの神経原線維変化(neurofibrillary tangle: NFT)より分離されたもので、LBを描出するだけでなく、NFTや老人斑(senile plaque: SP)を強く認識するため、HE染色での確認が本来必須である点が、ADとの鑑別に問題を残した。

さらに、このガイドラインで、DLBとPDDを分けるにあたり、認知症で始まるか、Parkinson症状の初発と認知症の初発が1年以内であればDLBとする、いわゆる「1年ルール」が採用された。なぜDLBとPDDを分類しなければならなかったかは、前者が物忘れ外来(memory clinic)を拠点とするのに対し、後者は運動障害クリニック(movement disorder clinic)を拠点とするため、住み分けをめざしたもので、科学的根拠に基づくものでないことは、第4回DLB/PDDシンポジウムでも、McKeithは明言している。実際、PDで経過し、認知症を発症したらDLBと診断名が変わることは、日常診療上も混乱を招くという主張は、理解可能である。

このガイドラインの功績は、PDD/DLBが、明らかな病理学的背景をもつ疾患で、ADとは異なることが確立されたことである。しかし、欧米の臨床では汎用されているCERAD (consortium to establish registry for Alzheimer disease)の診断基準では、ADの1/3にはLBが出現すると、論評なく単に記述されている<sup>7)</sup>。Lewy body variant of Alzheimer diseaseの提唱者のPittsburgh大学のHamiltonらは、ADの60%にはLBが合併するという発表を繰り返している。Washington大学のMorrisらは、SPが一定量ある認知症をす

べてADと診断する結果、DLBでSPを伴うものはすべてADと診断される。このように、ADとPDD/DLBの鑑別が、重要な課題として残る結果となった。

その後、遺伝性PDの責任遺伝子として $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn)が同定され<sup>8)</sup>、LBの主成分であることが、生化学的、免疫組織学的に明らかにされた<sup>9)</sup>。抗 $\alpha$ -syn抗体を用いた免疫組織化学により、LBのみならず、その前駆体であるpale body, Lewy neuritesが特異度・感度ともに高く検出されるようになった<sup>10)</sup>。また $\alpha$ -synは129番位のSerineでリン酸化を受け不溶化することが明らかとなり<sup>11)</sup>、リン酸化部位に対する抗体を用いることで、より高い特異度・感度で、LBを染色できるようになった<sup>12)</sup>。その結果、PD/PDD/DLBの重なりはより明瞭になり、純粋病理学的観点から三者の分類は困難であることが、ますます明らかとなってきた。

また、 $\alpha$ -synも、LBとの関連が解明される前に、SPの中で、amyloid  $\beta$  蛋白 ( $A\beta$ ) 以外の component, non amyloid component (NAC) として同定されたものと同一である。実際LBを伴う症例では、老人斑周囲の変性突起が、抗 $\alpha$ -syn抗体免疫染色で陽性に染色される。それだけでなく、presenelin 1変異の家族性ADでは、扁桃核に高率に、抗 $\alpha$ -syn抗体免疫染色陽性のLBが出現することが明らかとなった<sup>13)</sup>。またLB病変と、SP, NFTはしばしば共存し、これらはいずれも、出現の拡がりに関して正の相関をとることが明らかとなってきた<sup>14)</sup>。つまり、PD病変とAD病変の密接な関係が、ますます明らかとなってきた。

さらに、若年者と高齢者のPD病変の比較より、前者では黒質・線条体系に病変が比較的限局するのに対し、後者では、初期より末梢自律神経系、辺縁系・新皮質にLBが出現する点で、病変が広範囲に及びやすいこと、それが高齢になるとL-dopaによる治療反応性が低下する現象を規定

する根拠となっていることが、我々の検討より明らかとなってきた。

前記二学会においては、Hallidayにより、PD/PDD/DLBの表現型を規定するのは、認知症までの経過の長さとは併発病変であること、Dudaにより、併発するAD病変の程度差であることが発表されたが、これは、我々の経験とも一致する。

2004年Braakらは、小阪らの進展分類に従うかたちで、認知症を伴わない高齢者とParkinson病例、すなわちDLBを除外した一般高齢者群におけるLB進展分類を、抗 $\alpha$ -syn抗体を用いた免疫組織化学をもとに発表した<sup>15)</sup>。それによれば、LBは迷走神経背側核より脳幹を上行し、辺縁系・新皮質に及ぶ。臨床的に、脳幹ステージ後期・辺縁型ステージがPD、辺縁系ステージ後期・新皮質ステージがPDDにほぼ相関すると記載した。しかしこのステージ分類は、認知症例を除外しているため、高齢者への適用は事実上不可能である。

臨床診断基準の見直しと、AD病変との線引きのため、1995年、第3回Consensus Guidelineで、改訂病理診断基準が定められた<sup>16)</sup>。今回は、Braakステージ分類に従い、抗 $\alpha$ -syn抗体免疫染色を用いた半定量評価が採用され、脳幹とMeynert基底核が評価箇所に加えられた。また、併存するAD病変の強さに基づき、LB病変が認知症に関与している可能性を、low, intermediate, high likelihoodの三段階で評価する方法が採用された。

この改訂ガイドラインの問題点について、第4回シンポジウムでの議論を中心に、個別に論究する。

## B. PD/PDD/DLBと、非 $\alpha$ シヌクレイノパチー家族性PD

LBDは、小阪らのオリジナルな定義では、PDとDLBを包括する概念である。それでは、LBDを水

野らの主張のように、PD と総称した場合問題となるのが、LB を伴わない遺伝性 PD の存在である。

AD と家族性 AD が、SP と NFT、すなわち  $A\beta$  とタウ蛋白 (以下  $\tau$ ) の沈着を前提とするのとは異なり、PD は、LB の出現、すなわち  $\alpha$ -syn 沈着を必須としない。PD の定義は、臨床的に Parkinson 病の四徴である、安静時振戦、寡動、筋固縮、姿勢反射障害のうち、報告者の判断基準により二つないし三つ以上を呈し、抗 Parkinson 病薬に反応し、病理学的に黒質変性を示し、他の変性疾患が除外できることである。孤発性 PD の場合は LB の存在が要求されるが、家族性の場合には、これを必須としない。したがって、家族性 PD で常に Lewy 小体を伴うのは、 $\alpha$ -syn 遺伝子異常を伴う群にとどまる。

現在遺伝性 Parkinson 病は、遺伝子座の順に命名する作業が進行しているが、Lewy 小体が確実に出現する PD は、Park 1, 4 のみである。たとえば parkin 遺伝子変異である Park 2 は、本邦で病態の臨床・画像・病理・分子病理のすべてが解明されたが、常染色体劣性遺伝で、Lewy 小体の記載はほとんどなく<sup>17)</sup>、純粋黒質変性の所見をとる。また、LRRK2 遺伝子変異による Park 8 は、遺伝子座は本邦相模原家系で最初に決定されたが、剖検例において黒質変性は共通するが、同一家系内においても、LB を伴う少数群と、伴わず純粋黒質変性を示す群に加え、進行性核上性麻痺様のタウオパチーを呈する例が報告されている。

ただ、これら  $\alpha$ -syn 沈着を伴わない家族性 PD は頻度的にはきわめて低いわけで、これを根拠に、PD/PDD/DLB という、混乱を招く用語を用いることを正当化できるかどうかは、さらに議論の必要があろう。

### C. PD/PDD/DLB のゲノム神経病理

Park 1 が同定されたあと、Park 4 が  $\alpha$ -syn 遺

伝子の三重複であることが明らかとなり<sup>18)</sup>、この表現型は DLB であった。その後家族性 PD の解析より、 $\alpha$ -syn 遺伝子の重複の症例が発見され<sup>19)</sup>、この表現型は PD で、高齢になると PDD になる例もあることが報告された<sup>20)</sup>。さらに、ゲノムワイドスクリーニングにより、PD の危険因子として、 $\alpha$ -syn 遺伝子が検出され、PD 発症危険因子となる多型は、脳における message 発現が増加していることが明らかとなった<sup>21)</sup>。これらの結果は、 $\alpha$ -syn の発現レベルと加齢の両方が、PD/PDD/DLB の発症年齢と症状に影響を与えていることが、明らかになりつつある。今後ゲノム面での研究の重要性を示唆している

### D. PD/PDD/DLB の末梢自律神経病理

LB を伴う progressive autonomic failure (LBAF) の病理学的研究から、LB は末梢自律神経系に出現し責任病理を形成し、進行すると PD ないし DLB の病理を合併することが示された<sup>22)</sup>。すなわち、Lewy 小体病 (Lewy body disease) は、中枢神経系のみならず、末梢自律神経系を侵す、全身疾患である (図 1)。

本邦において、Lewy 小体の出現を、最も特異度・感度ともに高いかたちで検出する方法として、<sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィーが汎用されている。もともと、心臓交感神経機能を評価する目的で開発され、心筋梗塞後の心不全の予後判定に、保険適用となっている。1990年代に、多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) で低下することが示されたのが最初であるが、織茂らの剖検例を用いた検討により、脚光を浴びる結果となった<sup>23)</sup>。当施設での検討でも、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィーで低下を認めた剖検例はすべて、左室前壁無髄線維の減少と抗 tyrosin hydroxylase (TH) 抗体免疫染色性の低下に加え、抗 phosphorylated  $\alpha$ -synuclein

抗体陽性軸索を認めている<sup>24)</sup>。

第4回DLB/PDD国際シンポジウムにおいて、MIBG心筋シンチを含め、自律神経徴候を、PDD/DLBの示唆徴候でなく、支持徴候に昇格すべきであるとする本邦からの主張は継続審議となった。欧米の専門家からの慎重意見として、高齢者の場合、心筋障害を伴う可能性が高く、それをどう除外するかを示すべきとの主張がされた。これには心電図・心エコーを含む、慎重な検討が必要となろう。糖尿病等、他の末梢自律神経障害をきたす疾患の合併も、留意事項となろう。薬剤について、MAOB阻害薬は、結果に影響することがわかっているが、他の薬剤の影響についても検討を続ける必要がある。ADに関しては、臨床検討であるが、1/3で低下するとの報告があり<sup>25)</sup>、剖検による確認が必要である。交感神経節前線維しか障害されないMSA等でも、進行期にはMIBG心筋シンチの取り込みは低下する点も、注意事項である。

## E. PD/PDD/DLBの画像診断

今回のDLB/PDD国際シンポジウムにおける、MIBG心筋シンチをめぐる議論で、本邦研究者が、MIBG心筋シンチ診断を、他のモダリティーで確認していない点が指摘された。

ヨーロッパ連合では、dopamine transporter ( $\beta$ CIT) SPECTがPDに関する特異度・感度80%で診断手技として採用されたが、日本では使用不能である。dopamine合成能 ( $[^{11}\text{C}]\text{CFT}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{F-DOPA}$ )、結合能 ( $[^{11}\text{C}]\text{methyl spiperone}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ ) のPETは、特異度・感度ともに高いが、施行施設がきわめて限られており研究の範囲を出ない。

Minoshimaらは、FDG-PETによる後頭葉代謝低下が、特異度・感度ともに80%以上であるので<sup>26)</sup>、支持徴候として採用するよう提言したが、

継続審議となった。本邦では保険適応外だが、米国ではMedicaidレベルで採用されている。脳血流SPECTによる後頭葉血流低下は、特異度・感度がPETより低下するが、重要な診断根拠となる。

除外診断として有用なのが、中脳被蓋と橋底部の面積ならびに比をとる方法で<sup>27)</sup>ある。当施設で剖検例での確認を遂行中であるが、Parkinson病群と、進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症群、多系統萎縮症群は、特異度・感度90%以上で鑑別が可能である。

## F. PD/PDD/DLBとAD病変との関係

PDは、Meynert基底核をはじめとする前脳基底核コリン作動性神経システムの病変が早期から存在することは、剖検例の検討から昔よりよく知られている。高齢者のPDを神経心理学的に検索すると、記憶障害型軽度認知障害 (amnesic MCI)<sup>28)</sup> の定義を満たす頻度が高く、PDD/DLBの準備状態であると考えられる。さらに、他のPD/PDD/DLBの前駆症状として、REM睡眠関連行動以上<sup>29)</sup>、嗅覚低下の感度・特異度の問題が取り上げられ、さらに検討が必要との結論となった。

DLBに関しては、特にattentionの低下が、ADとの鑑別上重要であることがいくつかの施設より発表された。それに対し、精神症状の変動については、より客観的なパラメータを設ける必要性が指摘された。

DLBは、日本においては小阪らにより病理学的に、純粋型、通常型、AD型、脳型に分けられている。純粋型は、老年性変化がほとんどない群、通常型は老年性変化を伴う群、AD型はADの診断基準を満たすレベルのAD変化を伴う群、脳型は、新皮質中心にLBを伴う群である。脳型は特殊であり、高齢者ブレインバンク中には一例もない。一方、欧米において、DLBは純粋型しか一

般にはよばれない傾向が強く、通常型、AD型は、ADに含まれる傾向が強い。これは、同じ病気が国内外で別の名前ではよばれていることを意味し、PD/PDD/DLBとADの臨床症状に関する議論をさらに複雑にしている。

AD病変、特にSPの存在は、皮質への $\alpha$ -syn沈着の進展に大きな影響を与えていることは、我々の高齢者ブレインバンクを用いた検討からも明らかである<sup>14)</sup>。すなわち、大脳皮質に老人斑が多いほど、 $\alpha$ -syn沈着も強い<sup>30)</sup>。

一方、小阪らの純粋型と通常型は、老人斑の沈着の程度でわけられており、髄液バイオマーカーのうちA $\beta$ 値が両者の鑑別に有効である臨床観察<sup>31)</sup>を、我々は剖検例で確認している。さらに最近Pittsburgh Compound B (PIB) によるA $\beta$ PETで、臨床的鑑別がより確実になりつつある。

前記二つの国際会議で、線条体の $\alpha$ -syn沈着<sup>32)</sup>とA $\beta$ 沈着が、PDDよりDLBで著明であることが述べられ、認知症への関与が強調された。ただ、線条体へのA $\beta$ 沈着は、PIBにおいて初期より高度集積が認められることより最近強調されてきたが、皮質のA $\beta$ 沈着と相関し、A $\beta$ 誘導 $\alpha$ -syn沈着が、新皮質だけでなく線条体でも観察されると解釈できる。

### むすび

PDD/DLBは、PD/PDD/DLBと表記される同一疾患における、発症年齢の違いとAD病変の合併の程度に規定された、発現型の違いである。これらをLBDと統括するより、より人口に膾炙したPDと呼称する方が、より有用であるという水野美邦博士らの意見に賛成を表明することで、むすびにかえたい。

### 文献

1) Mizuno Y, editor. Abstracts of the 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. Kyoto: Wiley- Liss; 2006.

2) Kosaka K, editor. Abstracts of the fourth International Workshop on Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia. Yokohama; 2006.

3) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, 他. Lewy小体病の臨床病理学的研究. 精神神経学雑誌. 1980; 82(5): 292-311.

4) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? Clin Neuropathol. 1984; 3(5): 185-92.

5) Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, et al. Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. Acta Neuropathol (Berl). 1988; 75(4): 345-53.

6) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology. 1996; 47(5): 1113-24.

7) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology. 1991; 41(4): 479-86.

8) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997; 276(5321): 2045-7.

9) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature. 1997; 388(6645): 839-40.

10) Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Pathol. 1998; 152(4): 879-84.

11) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. Nat Cell Biol. 2002; 4(2): 160-4.

12) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62(6): 644-54.

13) Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, et al. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains

- of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol.* 1998; 153(5): 1365-70.
- 14) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63(7): 742-9.
- 15) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2): 197-211.
- 16) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005; 65(12): 1863-72.
- 17) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol.* 2005; 58(3): 411-22.
- 18) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003; 302(5646): 841.
- 19) Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1169-71.
- 20) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59(2): 298-309.
- 21) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(7): 1151-8.
- 22) Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl).* 2003; 105(4): 341-50.
- 23) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67(2): 189-94.
- 24) Mitsui J, Saito Y, Momose T, et al. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in (123)I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2006; 243(1-2): 101-4.
- 25) Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(2): 249-51.
- 26) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology.* 1996; 47(2): 462-6.
- 27) Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2005; 64(12): 2050-5.
- 28) Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, et al. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 22(4): 312-9.
- 29) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(7): 572-7.
- 30) Pletnikova O, West N, Lee MK, et al. Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiol Aging.* 2005; 26(8): 1183-92.
- 31) Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2000; 54(9): 1875-6.
- 32) Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, et al. novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in lewy body disease. *Ann Neurol.* 2002; 52(2): 205-10.

Dementia Japan 第 21 卷 第 1 号 別冊

# $\alpha$ -シヌクレイノパチーの病理

村山 繁雄, 齊藤 祐子





シヌクレイノパチーの臨床と基礎研究

## $\alpha$ -シヌクレイノパチーの病理

村山 繁雄, 齊藤 祐子

### 緒言

$\alpha$ -シヌクレイノパチーは、 $\alpha$ -シヌクレインが不溶化し、細胞内に沈着することで、機能障害を惹起し、引き起こされる疾患群と定義される。家族性 Parkinson 病の責任遺伝子として  $\alpha$ -シヌクレインが同定され、Alzheimer 病における  $A\beta$ , tauopathy における tau 遺伝子変異との類推より、 $\alpha$ -シヌクレインが Lewy 小体 (図 1) の構成成分であることが同定された歴史を持つ。セレンディップな点は、抗  $\alpha$ -シヌクレイン抗体免疫染色で、多系統萎縮症 (MSA) の glial cytoplasmic inclusion (GCI) や neuronal cytoplasmic inclusion (NCI) が陽性に描出され、構成成分であることが免疫化学的にも確認されたことである。

現在  $\alpha$ -シヌクレイノパチーという名称は、

Lewy 小体形成を基本とする Parkinson 病 (PD)/ 認知症を伴う Parkinson 病 (PDD)/ Lewy 小体型認知症 (DLB) と、GCI, NCI の出現を基本とする MSA を含む。

本論では、高齢者ブレインバンク例 (表 1) と、それを核にした、パーキンソン病ブレインリゾースネットワーク (PDBRN) 例 (表 2) 例を対象とした。

高齢者ブレインバンクは、東京都老人総合研

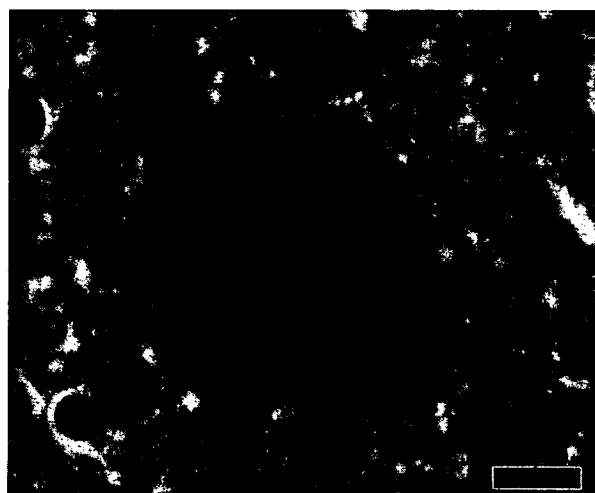


図 1. 黒質メラニン含有細胞内に観察された Lewy 小体

Neuropathology of  $\alpha$ -synucleinopathy

Shigeo Murayama, Yuko Saito

東京都老人総合研究所・老人医療センター 高齢者ブレインバンク [〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2]

Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan)

表 1. 高齢者ブレインバンクの概要

高齢者ブレインバンク	
東京都老人総合研究所・老人医療センターが共同で構築中の、都市型在宅高齢者の脳研究資源	
高齢者臨床神経病理リソース	
連続剖検例 (1972.5-) : 6,865 脳 (ブロック)	
臨床・画像・病理所見	
都市型老化の基礎データ	
2. 高齢者 DNA リソース	DNA 保存例 (1995.1-) : 1,680 脳 (後頭極)
老年病ゲノム研究の基礎資源	
3. 高齢者凍結脳リソース	半脳凍結保存例 (2001.7-) : 569 脳
あらゆるヒト脳研究の基礎資源	
2007.5.10 現在	

表 2. パーキンソン病ブレインリソースネットワーク構成員

パーキンソン病ブレインリソースネットワーク	
Parkinson Disease Brain Resource Network : (PDBRN)	
高齢者ブレインバンク = 東京都老人医療センター + 東京都老人総合研究所	
東京大学医学部附属病院 神経内科・病理	
国立国際医療センター 神経内科・病理	
NHO 東京病院 神経内科・病理	
横浜労災病院 神経内科・病理	
亀田総合病院 神経内科・病理	
NHO 静岡てんかん・神経医療センター神経内科	
NHO 下志津病院 神経内科	

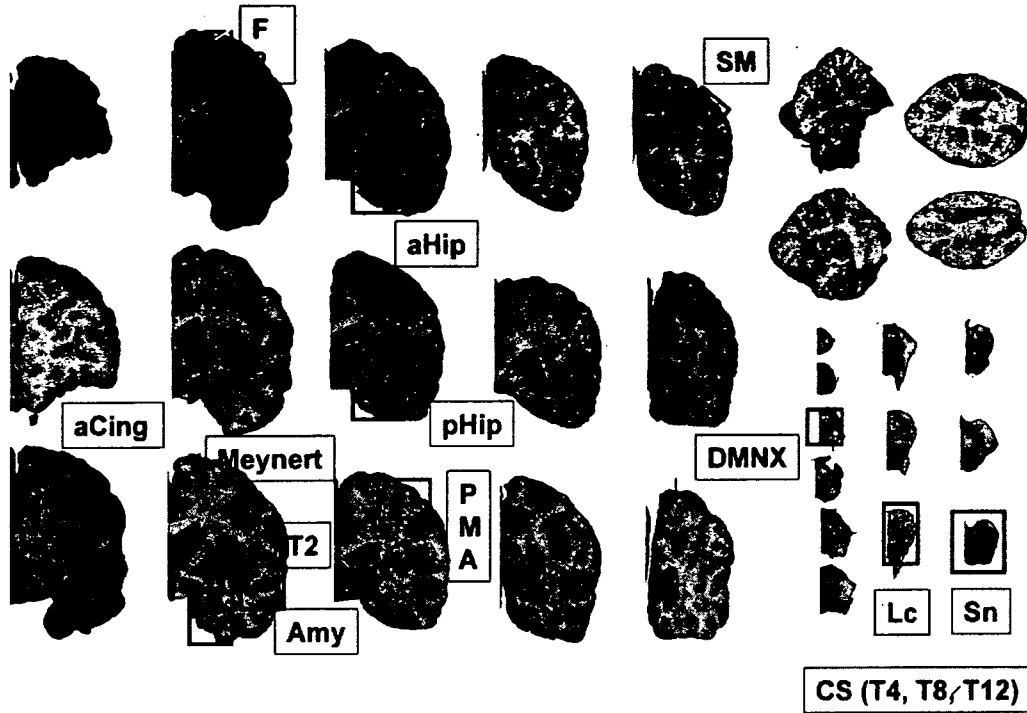
表 3. 高齢者ブレインバンク Lewy 小体ステージ

Stage	黒質		レヴィー小体		LB スコア	認知症	PA
	脱色素	自律節前	黒質・線条体	辺縁系新皮質			
0	-	-	-	-	0		
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0		
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10		偶発
II	+	+/-	+	+/-	0-10	-*	-* 発症前
III	+	+	+	+	0-2 (10)	-	+
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/- PDD/DLBT
V	+	+	+	+	7-10	+	+/- PDD/DLBN

Saito Y et al. : J Neuropath Exp Neurol (2004)

PD: 認知症を伴わない Parkinson 病. PDD: 認知症を伴う Parkinson 病. DLB: Lewy 小体型認知症. T: 移行型. N: 新皮質型.

### 中枢神経系最低限切り出し部位



パーキンソン病関連疾患ブレインリゾースネットワーク

図 2. 中枢神経系最低限切り出し部位

研究所・老人医療センターが共同で構築中の都市型在宅高齢者の死後脳研究資源である(表1)。1972年よりの開頭剖検数は6,800例以上に及び、その病歴は全て保存されている。この資源は65歳以上の高齢者の約10%をしめるアルツハイマー病(AD)の研究には十分である。

しかし、同様の集団における頻度がおおよそ1%程度とされるPD/PDD/DLBの研究には他施設共同研究が不可欠であるため、最終神経病理診断を高齢者ブレインバンクが引き受けるかたちで、PDBRNを構成している。PDBRN内では最小限切り出し部位を設定(図2)、ブレインカッティングは該当施設で神経内科・病理と共同で行っている。また、臨床情報の後方的抽出項目を均一化し、CPCの神経病理部分を担当することで、統一データベースの構築を目指している。標本は各施設で作製し、免疫染色を高齢者ブレインバンクが担当している。免疫染色としては、PD/PDD/DLBに関しては、改訂

DLBコンセンサスガイドライン推奨部位に加え、固有海馬、胸髄、交感神経節、副腎、左室前壁を抗リン酸化α-シヌクレイン抗体免疫染色で評価している。またMSAに関しては、Gallyas-Braak 鍍銀染色を、封入体検出に併用している。

## 1. PDD/PDD/DLB

### 1.1. 病変の進展分布

PDD/PDD/DLBはLewy小体病と総称され、黒質線条体系、辺縁系新皮質系、中枢・末梢自律神経系がさまざま程度におかされ、それぞれパーキンソン症状、認知障害、自律神経不全に対応する(図3)。高齢者ブレインバンクでは、黒質の脱色素の有無、パーキンソン症状、認知障害の有無と、Kosakaらの提唱に基づくLewy小体スコアを元に、5段階に分類している。Lewy小体の進展範囲ステージ分類について

# Lewy 小体病

Kosaka K 1980

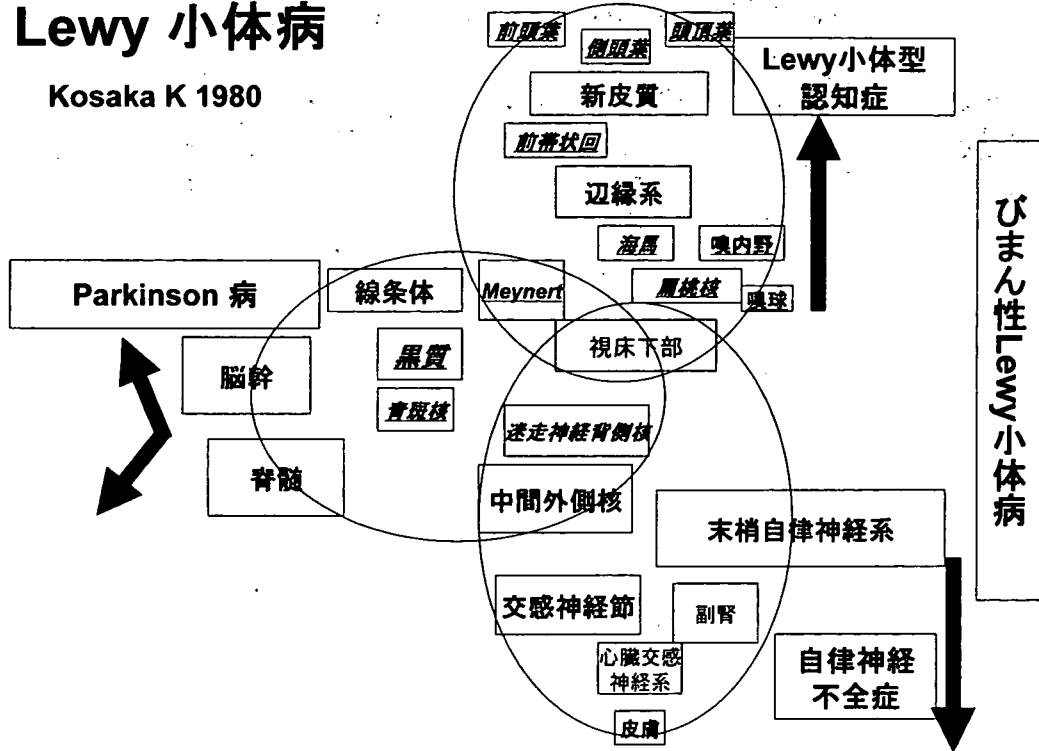


図 3. Lewy 小体病のシエーマ

ては、脳幹型 (B)，移行型 (T)，新皮質型 (N) に加え、扁桃核優位に出現し、末梢自律神経系をおかさなない扁桃核亜型を設けている。

## 1.2. 純粋 PDD/DLB

他の合併病理を伴わず、レヴィー小体のみが存在し、CDR 1 以上の症例を抽出した。基準は、極軽度のアルツハイマー変化として、Braak 神経原線維変化ステージ II 以下、老人斑ステージ A 以下であり、認知症を説明する他の所見なく、明瞭な血管障害病変はない症例を抽出した。結果として CDR が後方視的に決定可能であった 1,521 例中 21 例 (1.3%) が該当した。男女比は 11:10，平均年齢は 86.4+/-6.6，一年ルールで PDD と DLB を分類すると、PDD 7 例，うち移行型 6 例，新皮質型 1 例，DLB 14 例で、移行型 11 例，新皮質型 3 例で、脳幹型はなかった。これらの症例の  $\alpha$ -シヌクレイノパチーの分布を検討したところ、改訂コンセンサスガイドラインの推奨部位に加え、固有海馬 CA2-3(図 4) と、胸髄中間外側核に必ず病変を認めた(図 5)。

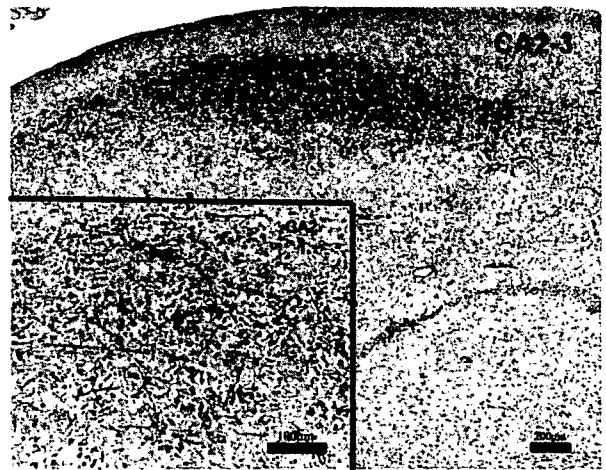


図 4. 固有海馬 CA2-3 の Lewy 小体関連  $\alpha$ -シヌクレイノパチー

交感神経節後線維に関しては、検索した全例で副腎に病変を認めた。

以上の検討より、PDD/DLB では、改訂コンセンサスガイドラインの推奨部位に加え、固有海馬、脊髄中間外側核、副腎の検索が推奨される結論を得た。

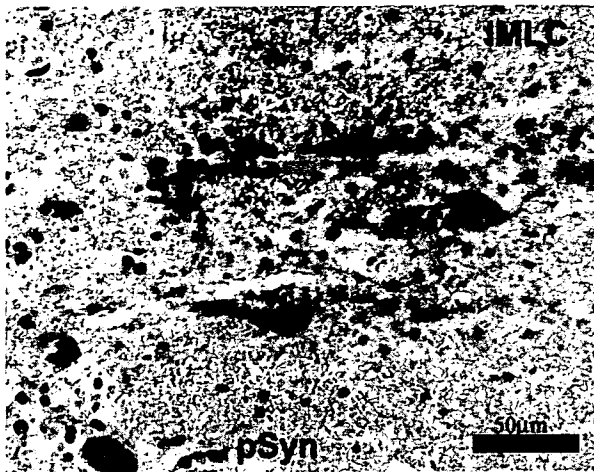


図5. 胸髄中間外側核のLewy小体関連α-シヌクレイノパチー

ぶべき症例が存在するのは事実だが、疾患概念の混乱を防ぐため、新分類では設けられていない。

### 2.2. MSAのNCIとLewy小体の相違

Lewy小体は、抗リン酸化α-シヌクレイン抗体免疫染色で検討すると、細胞内にび漫性に蓄積し、それが部分的に凝集し、Lewy小体を形成する連続過程が観察される。それに対し、MSAのNCIは細胞質内に限局した分布をとり、核にも時に陽性所見が認められる (neuronal nuclear inclusion: NNI) 点が大きく異なる。

超微形態的には、構成する繊維はgranulofilamentous profilesと総称される形態をとり、鑑別は困難である。NCIが細胞小器官を押しつけて蓄積する形態をとるのに対し、Lewy小体は細胞小器官の圧排所見が一般に認められない点が、大きな相違点である。皮質型Lewy小体とは、解剖学的好発部位が異なる。

リン酸化タウとの共存は、DLBにおいては、扁桃核、嗅内野、CA2-3で高頻度に認められるが、MSAにおいても、CA2-3で時に認められることがある (図9) が、頻度的には少ない。

## 2. MSA

### 2.1. 病変の進展分布 (図6)

多系統萎縮症も、黒質・線条体系、下オリブ核・橋・小脳系、自律神経節前線維の病変の強弱と、時間経過により、MSA-P, MSA-Cに分類される。旧分類ではShy-Drager症候群と呼ばれていた、本来MSA-A (autonomic)と呼

## 多系統萎縮症

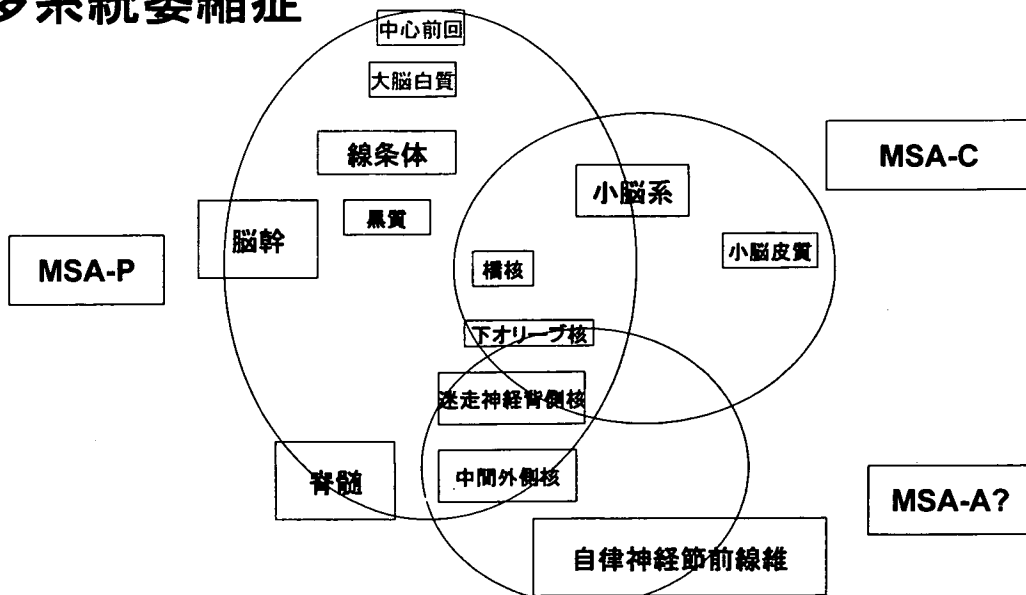


図6. 多系統萎縮症の病変の進展分布

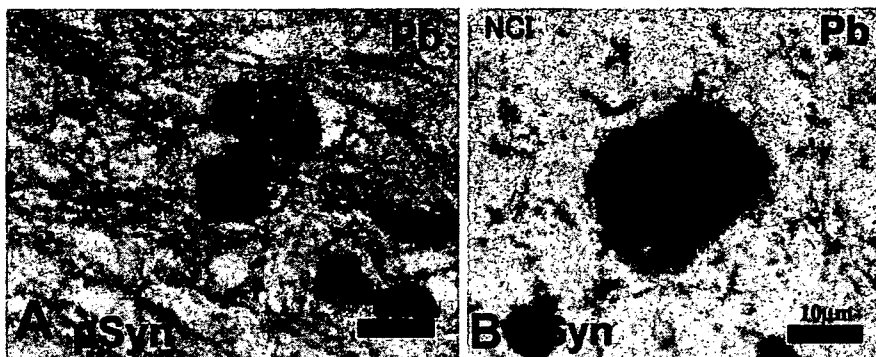


図 7. 多系統萎縮症に認められるグリア細胞内 (GCI)・神経細胞質内封入体 (NCI) GCI の核も陽性に染色されている (glial nuclear inclusion: GNI).

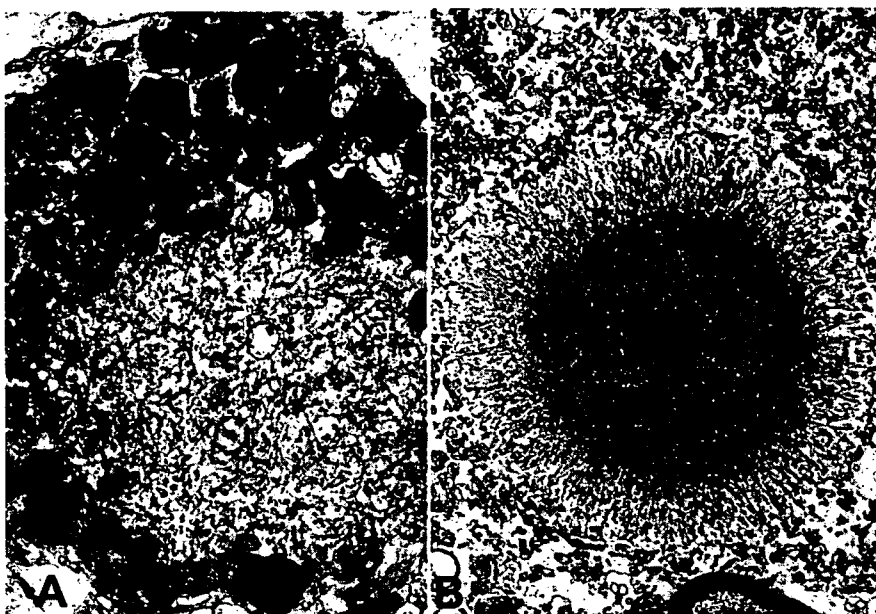


図 8. 多系統萎縮症の神経細胞質内封入体と Lewy 小体の超微形態構成線維は類似するが、配置が相違する。

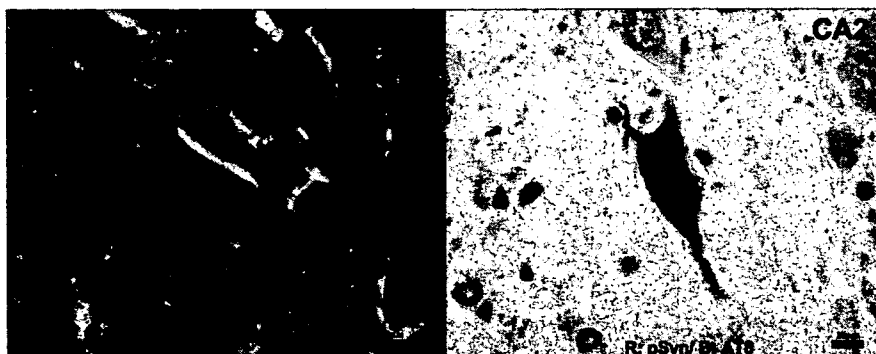


図 9. 多系統萎縮症海馬 CA2 における、神経原線維変化と神経細胞質内封入体の共存 A. H.E. 染色, B. 抗リン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン抗体と抗リン酸化タウ抗体の二重染色。

### 3. PD/MSA の合併例

PDBRN での横浜労災病院例を呈示する。

症例：死亡時 61 歳女性(全経過 6 年), 主訴：歩行障害, 家族歴・既往歴に特記事項なし。55 歳時歩行障害で初発, 56 歳時, 左優位安静時振戦・固縮, 小歩あり, 近医で抗パ剤が処方され, 著効を示した。59 歳時, 抗パ剤効果が減弱したとのことで, 紹介初診。抗パ剤調節で対応可能であった。61 歳時, 死亡 5ヶ月前より ADL が急激

に低下し, 嚥下障害を示した。MRI で MSA と診断された。死亡 4ヶ月前, 褥瘡で再入院, 2ヶ月で軽快退院。死亡当日, 食物を誤嚥・窒息, 救急受診したが, 死亡した。臨床診断は, PD+MSA であった。

神経病理所見：死後時間：11 時間 40 分, 脳重 1,340 g. 肉眼所見では, 小脳の軽度の萎縮, 橋・中小脳脚の軽度の萎縮と, 黒質の退色と青斑核の同定不能, 被殻の後腹外側優位の褐色萎縮を認めた。組織学的には, 変性とグリオシスを, 被殻腹外側・黒質・青斑核・橋底部と橋横走線

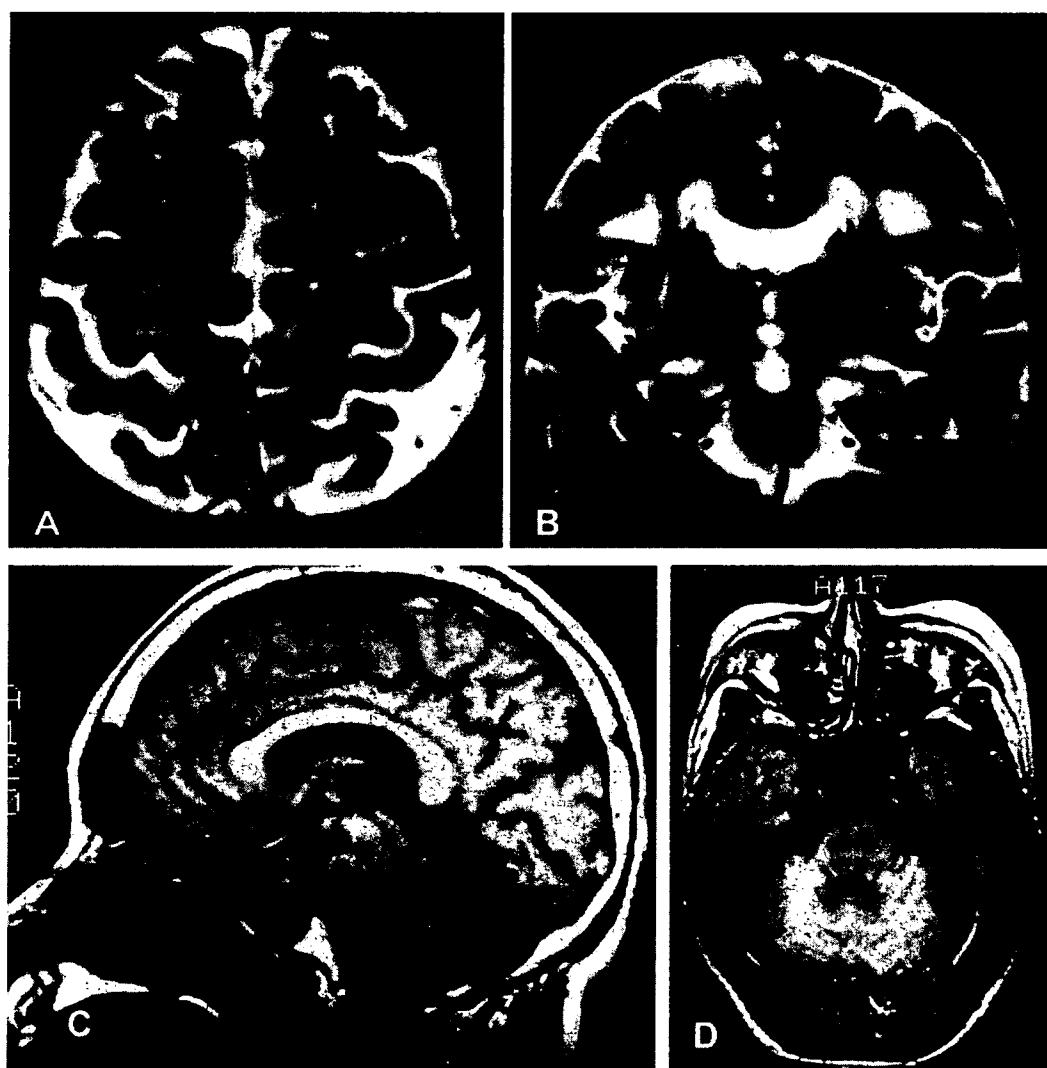


図 10. MRI  
A. T2 強調画像冠状断で, 中心前回の低輝度を認める。B. T2 強調画像冠状断で, 比較外側の線状高輝度を右優位に認める。C. T1 強調画像矢状断で, 橋の萎縮は目立たない。D. プロトン密度画像軸断では, 十字サインを認める。



図 11. 乳頭体を通る大脳冠状断剖面被殻の萎縮と色素沈着を認める。



図 12. 黒質・青斑核の退色と橋底部・中小脳脚・小脳皮質の萎縮，下オリブ核の変性を認める

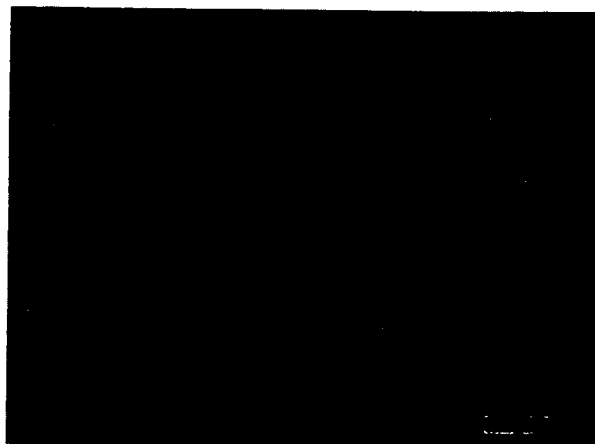


図 13. 青斑核メラニン含有細胞に認められたレヴィー小体

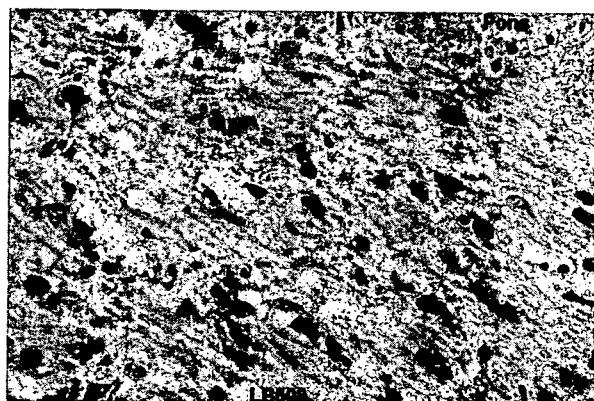


図 14. 橋底部に認めたグリア細胞内封入体抗  $\alpha$ -シヌクレイン抗体 (LB509) 免疫染色。

維・小脳皮質・白質・下オリブ核・迷走神経背側核・脊髄中間外側核に認め、胸髄前根小径有髄線維は選択的に脱落していた。一方、Lewy小体を、迷走神経背側核・青斑核・黒質・Meynert基底核・扁桃核・島回に認めた。さらに GCI を中枢神経系に広範囲に認めた。

考察：PD+MSA の症例報告は数例のみで、偶然の合併かどうかは頻度的に判断は難しい。しかし、PD、MSA の家系内発症例が存在すること、LRRK2 変異、相模原家系で、同一家系内で、PD と MSA の異なる発現型の報告があること、PD でも、MSA の病変好発部位に、 $\alpha$ -シヌクレイノパチーを軽度ながらみることがあること、また MSA でも、LBD の病変好発部位に、 $\alpha$ -

シヌクレイノパチーを軽度ながらみることがあることより、両者が全く独立した疾患であると言い切れるかは今後の課題である。

#### 4. 老化との関連

高齢者ブレインバンク DNA リゾース 1,680 例中、Lewy 小体関連  $\alpha$ -シヌクレイノパチーが認められる症例は 411 例 (24.5%) であり、それに起因するパーキンソン症状あるいは認知障害を示す症例は 95 例 (5.7%) である。うち PD 14 例、PDDT/DLBT 42 例、PDDN/DLBN 39 例と分類される。

同じ対象中 MSA 例は 6 例 (0.4%) で、2 例が



CDR 0, 1 例が CDR 0.5, 1 例が CDR 2, 2 例が CDR 3 である。我々は、全例網羅的に、抗リン酸化  $\alpha$ -シヌクレイン抗体によるスクリーニングを、延髄と扁桃核で行っているが、現在のところ、GCI を迷走神経背側核領域に偶然認めたのは一例にすぎない。

Lewy 小体関連  $\alpha$ -シヌクレイノパチーに関しては、頻度の高い老化性変化で、蓄積傾向を示し、一定の域値を超えた時に症状を出すという理解でよいと思われる。それに対し MSA は、頻度的にも低く、疾患としての性質がより強い病態と推定される。

## 5. 結 語

$\alpha$ -シヌクレイノパチーの病理として、Lewy 小体病と、多系統萎縮症を呈示した。ともに多系統をおかし、病変の重み付けで臨床症状がバラエティーに富む点では共通する。Lewy 小体と NCI の形成過程の共通点と相違点は、今後の重要な研究課題であり、共通要因の解明により、 $\alpha$ -シヌクレインの生物学的意義そのものに迫

れる可能性がある。

### 付記：

高齢者ブレインバンク構成員（敬称略，順不同）：

村山繁雄，齊藤祐子，崎山快夫，仙石鍊平，初田裕幸，池村雅子，愛敬直雄，原田三枝子，直井信子，石井賢二，金丸和富，小宮 正，仁科裕史，椎名盟子，砂川昌子，広吉祐子，小山恵子，加藤貴行，徳丸阿耶，沢辺元司，新井冨生，笠原一郎

パーキンソン病ブレインリゾースネットワーク施設代表者：

東京大学大学院医学系研究科神経内科：清水潤，横浜労災病院神経内科：今福一郎，亀田総合病院神経内科：福武敏夫，国立国際医療センター神経内科：竹内壮介，独立行政法人国立病院機構（NHO）東京病院神経内科：栗崎博司，NHO 静岡てんかん・神経医療センター神経内科：小尾智一，NHO 下志津病院神経内科：本吉慶史

### Neuropathology of $\alpha$ -synucleinopathy

Shigeo Murayama, Yuko Saito

Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Alpha-synucleinopathy (AS) comprises Lewy body (LB) disease (LBD) including Lewy body-type Parkinson disease, dementia with Lewy bodies and Lewy body-type pure autonomic failure as well as multiple system atrophy (MSA) with glial and neuronal cytoplasmic and nuclear inclusions. Neuropathology of LBD is defined by the presence of LB. Since LBs are present around 25% of all the cases of the Brain Bank for Aging Research (BBAR), that roughly represent a general aging cohort with the average of 80 years of age, LB-related AS is now regarded as one of the common accumulation of abnormally processed proteins, that becomes symptomatic over a certain threshold level. AS is harmful to the cells and the formation of LBs are supposed to be beneficial to sequester the life-threatening protein. In contrast, the incidence of MSA is 1 in 100,000 level and only one case of probable asymptomatic early stage of MSA is detected in the recent 1,680 serial autopsy cases from the BBAR. MSA-type AS is, thus, more pathogenetic and nuclear AS is unique in this type. Families with both MSA and LBD cases as well as several case reports complicated by both MSA and LBD indicate common process in these two types of AS.

---

Address correspondence to Dr. Shigeo Murayama, Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan)

<シンポジウム 2—5>神経伝達機能イメージング：Cutting Edge

アデノシン受容体—ドパミンとの関連—

三品 雅洋 石井 賢二 石渡 喜一

臨床神経学 第47巻 第11号 別刷

(2007年11月1日発行)

＜シンポジウム 2—5＞神経伝達機能イメージング：Cutting Edge

アデノシン受容体—ドパミンとの関連—

三品 雅洋<sup>1)2)</sup> 石井 賢二<sup>2)</sup> 石渡 喜一<sup>2)</sup>

(臨床神経, 47 : 835—837, 2007)

Key words : アデノシン A<sub>2A</sub>受容体, ポジトロンCT, アデノシン A<sub>1</sub>受容体, ドパミン, パーキンソン病

1. アデノシン A<sub>2A</sub>受容体

アデノシンは生体のほとんどの細胞が産生するプリン代謝物である。アデノシン 3リン酸を介して細胞のエネルギー代謝に関与し、細胞外に出たアデノシンは細胞表面の受容体を介して細胞機能の制御・調節する。アデノシンの受容体は現在のところ、A<sub>1</sub>・A<sub>2A</sub>・A<sub>2B</sub>・A<sub>3</sub>受容体が同定されている。その生理作用として、血小板凝集の抑制、血管拡張、レニン・アンギオテンシン産生の抑制などが知られている。睡眠作用もあり、caffeine 摂取により睡眠が抑制されるのは、アデノシン A<sub>2A</sub>受容体がブロックされるためである<sup>1)</sup>。

アデノシン A<sub>2A</sub>受容体は大脳基底核のようなドパミンが豊富な領域に多く存在し、アデノシン A<sub>2A</sub>受容体はセカンドメッセンジャー以降に対しドパミン D<sub>2</sub>受容体と相反する作用がある。選択性の低いアデノシン A<sub>2A</sub>受容体拮抗剤である caffeine をふくむコーヒー・紅茶の嗜好はパーキンソン病のリスクを軽減する。最近選択性の高いアデノシン A<sub>2A</sub>受容体拮抗剤として Istradefylline (IST, KW-6002) が開発され、パーキンソン病に対して L-DOPA と同等の効果があり、ジスキネジアも減少したと報告されている<sup>2)</sup>。

剖検脳での検討では、大脳基底核のアデノシン A<sub>2A</sub>受容体分布は、パーキンソン病では健常者と同等、ハンチントン病では低下していたと報告されている<sup>3)</sup>。別の研究では、L-DOPA 投与によるジスキネジアがあるパーキンソン病で被殻のアデ

ノシン A<sub>2A</sub>受容体分布が増加していたと報告され、線条体淡蒼球路の神経細胞におけるアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の増加が、パーキンソン病の長期の L-DOPA 療法によるジスキネジア発現に関連していることを示唆された<sup>4)</sup>

2. [<sup>11</sup>C]TMSX PET

パーキンソン病とアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の関係は注目を集めているが、これまでは基礎実験と剖検脳の研究にかぎられていた。しかし Ishiwata らにより、アデノシン A<sub>2A</sub>受容体の PET リガンド、[7-methyl-<sup>11</sup>C]-(E)-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)-1,3,7-trimethylxanthine ([<sup>11</sup>C]TMSX) が世界に先駆け開発され<sup>5)</sup>、ヒト生存脳でのアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の検査が可能となった<sup>6)</sup>。健常者でのアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の結合能は、被殻で高く、ついで尾状核・視床・小脳に分布していた (Fig. 1)<sup>7)</sup>。当初 [<sup>11</sup>C]TMSX PET の動態解析には動脈血採血が必須であったが、Naganawa らが脳のダイナミクスキャンデータから血中放射濃度変化 (pTAC) を算出する手法を開発し、検査が簡便化された<sup>8)</sup>。

3. 未治療パーキンソン病におけるアデノシン A<sub>2A</sub>受容体

アデノシン A<sub>2A</sub>受容体リガンド [<sup>11</sup>C]TMSX および [<sup>11</sup>C]CFT・[<sup>11</sup>C]RAC PET をもちいて、パーキンソン病における



Fig. 1 健常者の [<sup>11</sup>C] TMSX PET 総分布容積画像。この画像は [<sup>11</sup>C] TMSX の非特異結合がふくまれる。健常者でのアデノシン A<sub>2A</sub>受容体分布は、被殻で高く、ついで尾状核・視床・小脳、大脳皮質は低い。

<sup>1)</sup>日本医科大学千葉北総病院脳神経センター [〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅 1715]

<sup>2)</sup>東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設

(受付日：2007年5月16日)