

レビー小体病を中心とした変性疾患の臨床病理連関の研究

研究分担者： 齊藤 祐子

東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム

研究要旨

高齢者ブレインバンク剖検コホート登録連続開頭剖検症例を用いて、変性疾患、特にレビー小大病を中心とした臨床画像連関の研究を行い、臨床にフィードバックする研究を行ってきた。この3年は、①ALSの剖検例検索の要であり、またレビー小体病で、重要となる横隔神経の検索の礎としての正常値を出すこと、②Lewy 小体病診断における 123I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能を検討、③純粋自律神経病の一つであるレビー小体病の剖検例について、これまでの網羅的検索と同様の検索を行い、その異同を検討した。

以下に要旨で示した①から③に分けて記載する。

A. 研究目的

①呼吸機能の維持は、神経変性疾患の生命予後に直結する要因であり、横隔神経が重要な役割を果たしている。ヒト横隔神経は、Bradley らが 1983 年に ALS 群と control 群の剖検例の有髄線維数を示して以来、グルタール固定標本にて病理学的に検討した報告は乏しく、正常構造の解明が未だ不十分である。非運動ニューロン疾患高齢者群(コントロール群)の横隔神経について、有髄線維密度を含む各種パラメーターの平均値と、病理学的に影響を与える因子を明らかにする。

②Parkinson 病や Lewy 小体型認知症などの Lewy 小体病 (LBD) では、123I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) 心筋シンチグラフィが LBD の診断的バイオマーカーとして使用されているが、これまでの 123I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断精度研究は臨床診断を参照基準とした研究に限られていた。高齢者ブレインバンク剖検コホート登録症例を用いて LBD 診断の gold standard である

病理診断に対する 123I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断能を明らかにする。

③純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure: PAF) は、孤発性、成人発症、緩徐進行性の自律神経系の変性疾患であり、臨床的には起立性低血圧、膀胱・性機能障害などのさまざまな自律神経症状を示すが、ほかの神経症状は伴わない。現時点では、原発性自律神経不全症の分類としては、PAF, MSA, PD, DLB が挙げられている。しかし剖検例はきわめて少ない。Lewy 小体病理を呈した自験例を提示する。

B. 研究方法

①運動ニューロンに障害をきたしうる神経変性疾患を有さない当院開頭剖検例 12 例 (男性 9 例, 女性 3 例, 年齢 66-103 歳, 81.3 ± 10.5 歳) の横隔神経遠位部を、グルタールアルデヒド固定トルイジンブルー染色標本作製の上、光学顕微鏡を用いて観察し、有髄線維数、有髄線維径、神経内鞘面積の

測定を行い、有髄線維密度を算出した。臨床情報と腓腹神経有髄線維密度を併せて検討した。②2006年から2021年までの高齢者ブレインバンク登録連続開頭剖検例から123I-MIBG心筋シンチグラフィ撮像症例を抽出し、シンチグラフィ検査結果と病理診断から診断能指標を求めた。LBDにおける123I-MIBGの取り込み低下の原因と想定される心臓交感神経の残存量を tyrosine hydroxylase 免疫染色を用いて評価し、検査結果との相関を求めた。

③〔症例〕死亡時88歳の男性で、60代から頻回なめまいとふらつき、失神があり、便秘、発汗障害、嗅覚低下を自覚していた。72歳時、当センターを紹介受診。動揺性高血圧があり、83歳時、神経調整律性失神と診断された。87歳時、左前頭頭頂葉、両側後頭葉に心原性塞栓性梗塞を認め、入院。パーキンソンニズムや小脳症状等は認めず、PAFと脳梗塞と診断された。88歳時、他施設にて嚥下性肺炎を繰り返し死亡。経過約20年。ドナー登録者であり、当センターにて剖検を施行した。

(倫理面への配慮)

いずれも剖検例の後方視的研究であり、研究同意が含まれた剖検同意書を用いており、これは当センター内倫理委員会に諮り、承認されている。またそれぞれの研究についても承認を得ている。

C. 研究結果

①12例の各有髄線維密度の平均および標準偏差は、総有髄線維密度 7543 ± 2133 本/mm²、小径有髄線維密度 3976 ± 2488 本/mm² (直径 $< 7 \mu\text{m}$)、大径有髄線維密度 3566 ± 853 本/mm² (直径 $\geq 7 \mu\text{m}$) であった。年齢と大径有髄線維数には負の相関を認めた。小径/大径有髄線維比が高かった3例は、全例で risk factor となる全身性疾患 (Basedow 病, 糖尿

病, 血管炎) を有しており、90歳超の症例が2例含まれた。横隔神経と腓腹神経は、総、小径、大径いずれの有髄線維密度においても相関がみられた。

②56例が抽出され、うち30例がLBD、26例が非LBDであった。

心縦隔比早期相が感度70.0%、特異度96.2%、後期相が感度80.0%、特異度92.3%であった。残存する tyrosine hydroxylase 免疫染色陽性線維面積は心縦隔比と強い正の相関を示した。

③〔病理所見〕脳重は990g。脳には多発性脳梗塞が認められた。レビー小体病理は、DLBコンセンサスガイドラインによれば、辺縁、ないし新皮質型に相当したが、黒質の病変が極端に軽かった。一方で、青斑核の神経細胞脱落は高度で、通常経験するレビー小体病理とは異なっていた。線条体のレビー小体病理は軽度であった。Onuf核では少数のpSyn#64陽性所見を認めるのみであったが胸髄中間外側核は少数のLewy小体を認めた。嗅球では二次および三次嗅覚野(前嗅核)ともに神経細胞内をはじめ、神経突起にpsyn64陽性構造を認めた。末梢自律神経系では、皮膚、左室前壁脂肪織神経束、消化管粘膜下神経叢などに抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(pSyn#64)免疫染色陽性所見を認めた。食道Auerbach神経叢、交感神経節ではLewy小体も認め、病変が強かった。○○○○○○○○○○○○○○

D. 考察

①今回出た結果をもとに、ALSやレビー小体病の横隔神経の評価を正確にしてゆくことが出来る。

②剖検例で擬陽性症例が高齢であるということ、糖尿病の影響があまり認められない点など、臨床にフィードバックできる要素が明

らかとなった。○○○○○○○○○○○○○○○○○○
本症例のレビー小体病理は黒質病変が軽度
であるにもかかわらず、他の部位ではDLBコ
ンセンサスガイドラインによれば辺縁ない
し新皮質型となり、このような分布は非常
にまれである。PAFの病理の特徴と考えた
場合、パーキンソニズムがほとんどない
点に合致する。そして、その時点で中
枢にレビー小体病理が広がっている点
については、認知機能障害の合併に留
意する必要があると考える。

E. 結論

①非運動ニューロン疾患高齢者群(コントロール群)における横隔神経有髄線維密度が明らかとなった。加齢や全身性疾患が横隔神経有髄線維の病理学的変化に関与していた。今後横隔神経を病理学的に検討する上で、基本となる資料を構築出来た。

②123I-MIBG心筋シンチグラフィはLBDに対し高い特異性を持ち、確定診断指標となり得ることを病理学的に証明した。○○○○○

G. 研究発表 (2020/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Motoda, A., Matsubara, T., Tanei, Z.-i., Sakashita, Y., Yamazaki, M., Kawakami, I., Sengoku, R., Arai, T., Maruyama, H., Saito, Y. and Murayama, S. Morphological study of the phrenic nerve to determine a reference value for the myelinated fiber density in elderly individuals. *Neuropathology*.

2. Matsubara T, Kameyama M, Tanaka N, Sengoku R, Orita M, Furuta K, Iwata A, Arai T, Maruyama H, Saito Y, Murayama S. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of 123I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. *Neurology*. 022 Apr 19;98(16):e1648-e1659.

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし