

論文の内容の要旨

論文題目 全身疾患としてのレヴィー小体病概念確立のための臨床病理学的研究

指導教員名 深山正久教授

東京大学大学院医学系研究科

平成15年4月入学

医学博士課程

病因・病理学専攻

池村 雅子

Lewy 小体病 (Lewy body disease: LBD) とは、病理学的に Lewy 小体 (LB) の出現を認める状態の総称で、疾患としては、Parkinson 病 (Parkinson disease: PD)、認知症を伴う PD (PD with dementia: PDD)、Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)、LB を伴う進行性自律神経不全症 (Lewy body-related progressive autonomic failure) を含む。臨床的に、運動障害、認知障害、自律神経障害の三極を有し、病理学的に、黒質・線条体系、辺縁脳・新皮質系、中枢・末梢自律神経系が、責任病巣と考えられている。近年の分子遺伝学的検索により、LB の主成分は α シヌクレインである事が判明し、抗 α シヌクレイン抗体免疫組織化学により、LB 関連病理の検出感度・特異度が著しく上昇した。この結果、LB 形成に至る神経細胞の形態学的変化や神経突起の変化、及び中枢神経系の LB 関連病理の分布に関し、多くの新しい知見がもたらされた。しかし、一般的神経病理学的検索では、交感神経節前線維の評価は脊髄採取の機会が乏しいため不十分であり、剖検時特別な採取が必要な交感神経節後線維は評価不能である。また、本邦では疾患を持つ脳しか開頭しない事が一般的であり、老化における LB 関連病理の位置づけの検討も困難である。

本研究は、東京都老人医療センターにおいて、剖検例の開頭許可を出来る限り全例で得る努力をし、脊髄を全例で採取し、全身剖検を神経病理も担当してきた伝統により、可能となった。これにより、一般高齢者をほぼ代表する連続剖検例での、脳・脊髄・末梢自律神経系を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn) 免疫染色で検索する事により、全身に

における LB 形成と疾患に至るプロセスを、明らかにする事が可能となった。

本研究では、学位の 4 年間で、取り組んだ順に章別に記載した。

第一章では、最初から取り組んだ、中枢神経系 (CNS) における LB 関連病理検索方法を記載した。異常蓄積した α シヌクレインに認められる、異常リン酸化部位を特異的に認識する psyn (polyclonal : Pser129、monoclonal : psyn#64) と、抗ユビキチン抗体免疫染色に、H&E 染色を併用し、高齢者ブレインバンクが提唱する、CNS LB ステージ分類の有用性を再検討した。この分類は、臨床症状 (パーキンソン症状と認知症の有無) と、黒質の変性の有無に、第 1 回 DLB 国際診断基準会議 (1996) に基づく LB スコアを組み合わせたものである。さらに、加齢に伴う異常蛋白蓄積は連続的プロセスであり、一定の閾値を越えた時臨床症状を呈するという、変性型認知症診断基準の原則に配慮した。また、PDD と DLB の臨床病理学的鑑別が高齢者では困難であるため、一括評価の上、亜分類を行う方針とした。

すなわち、ステージ 0 : CNS に LB 関連病理なし。ステージ 0.5 : Lewy neurites や dots を認めるが、LB なし。ステージ I : LB の出現をみるが、黒質の脱色素なし (偶発性 LBD)。ステージ II : LB の出現と黒質の脱色素を伴うが、単独で症状を発現するレベルに達していないか、臨床の記載がない群 (発症前 LBD)。ステージ III : 認知症を伴わない PD。ステージ IV : 認知症を伴い、LB スコア辺縁型の基準を満たす症例。ステージ V : 認知症を伴い、LB スコア新皮質型の基準を満たす症例である。ステージ IV と V では、第 1 回 DLB 国際診断基準に基づき、認知症で発症するか、パーキンソン症状と認知症との間隔が 1 年以内の症例を DLB、それ以外を PDD とする、いわゆる 1 年ルールに基づく亜分類を行った。またステージ II 以下の症例では、脳幹を主体とする PD 型一次性 α シヌクレイノパチーと、アルツハイマー病やタウオパチーに合併し、扁桃核を首座とする、扁桃核亜型二次性 α シヌクレイノパチーを区別した。

その他、老人斑・神経原線維変化のステージ分類は Braak ら (1994) により、嗜銀顆粒は高齢者ブレインバンク分類 (1996) を用いた。

この結果、高齢者ブレインバンク CNS LB ステージ分類を用いることで、CNS における LB 関連病理を、識者間の再現性を持って、評価可能なことが明らかとなった。

第二章では、交感神経節相同器官である副腎における LB 関連病理を検討した。副腎は、通常剖検時検索されるため、LBD の末梢自律神経病理を代表する事が確認されれば、これまでの蓄積例全てに適用が可能である。

対象は高齢者ブレインバンク連続剖検例 783 例である。中性ホルマリン固定パラフィン包埋副腎切片を用い、psyn 免疫組織学による検索を行った。その結果、副腎では、副腎髄質神経節細胞、副腎皮質神経束、副腎被膜脂肪組織内神経節及び神経束に psyn 陽性所見が出現する事が明らかとなった。各 CNS LB ステージにおける副腎 psyn 陽性率は、ステージ 0 : 577 例中 1 例 (0.2%)、ステージ 0.5 : 36 例中 1 例 (2.8%、副腎に LB あり)、ステージ I : 85 例中 14 例 (16.5%)、ステージ II : 29 例中 20 例 (69%)、ステージ III : 4 例中

4例(100%)、ステージⅣ：27例中25例(92.6%)、ステージⅤ：25例中22例(88%)であった。副腎には発症前LBDの段階から高率にpsyn陽性所見が出現し、認知症の有無に関わらずPDでは全例副腎にpsyn陽性所見を認めた。DLBの症例中、副腎psyn陰性の5例は、病理学的にアルツハイマー病ないしは嗜銀顆粒性認知症を合併していた。またCNSLBステージⅠ、Ⅱで扁桃核亜型の症例は、高度のアルツハイマー病変あるいは嗜銀顆粒病変を合併していたが、全て副腎はpsyn陰性であった。

これまでPDやDLBにおける副腎のLB出現率は30%程度と報告されていたが、psynを用いることで、検出頻度をPDでは100%に上げることができた。また採取に専門性が要求される交感神経節や、自己融解により検索結果が大きく変動することが予備的検討で判明した腸管とは異なり、通常剖検検索の中で、LBDの末梢自律神経病理学的評価に、最も適当な臓器である事を示すことができた。また検索中2例ではあるが、末梢自律神経にのみpsyn陽性所見を認める症例や、副腎にのみLBを認める症例の存在が明らかとなり、LBPAFの早期例の可能性が考えられた。

第三章では、生検診断の可能性を有する皮膚に注目し、皮膚のpsyn陽性率とCNSLBステージとの関係を検討した。前方指的検索では、連続剖検例でパラホルムアルデヒド固定した上腕皮膚とホルマリン固定した腹部皮膚を用い、psyn陽性所見の有無を検討、CNSLBステージ分類との関係を検討した。さらに、後方視的検索では東京都老人医療センターにおいて必須検索部位に指定されていた、中性ホルマリン固定腹部皮膚のパラフィン包埋切片を用い、psynを用いて検討した。結果、LBDでは皮膚の真皮層及び皮下組織に分布する神経束に、psyn陽性所見が出現する事が明らかとなった。さらに、抗ニューロフィラメント抗体や抗tyrosine hydroxylase抗体を用いた免疫組織化学により、psyn陽性所見の一部は、交感神経軸索内に存在する可能性が示唆された。

前方視的検索で、CNSLBステージと皮膚のpsyn陽性率を比較すると、ステージ0：194例中0例、ステージⅠ：25例中1例(4%)、ステージⅡ：9例中3例(33.3%)、ステージⅢ：2例中2例(100%)、ステージⅣ：11例中6例(54.5%)、ステージⅤ：11例中7例(63.6%)であった。さらに、腹部皮膚は、CNSLBステージⅡ以上の症例を抽出した。ステージⅡ：56例中13例(23.2%)、ステージⅢ：14例中10例(71.4%)、ステージⅣ：39例中17例(43.6%)、ステージⅤ：34例中18例(52.9%)となった。ステージⅣとⅤをPDDとDLBとに分類すると、PDD20例中14例(70%)、DLB53例中21例(39.6%)となり、認知症の有無に関わらず、PDではほぼ70%に腹部皮膚にpsyn陽性所見が出現した。

皮膚のpsyn陽性所見は、LBD症例における特異度は100%であったが、感度が低い点が問題である。PDの皮膚自律神経障害は部位により異なり、遠位優位の傾向を持つが、症例毎に大きく異なる事が、発汗試験等の臨床学的検討より明らかになっており、皮膚生検をLBDの診断法として確立するには、これらの生理学的検査との相関が重要であると考えた。

第四章では、LBDにおいて、末梢自律神経系の病理を代表するものとして、最もよく検索されてきた交感神経節を採取し、他の部位のLB関連病理との比較を行った。CNS LBステージと交感神経節 psyn 陽性率は、ステージ0：101例中2例（2.0%）、ステージ0.5：16例中4例（25%）、ステージI：16例中6例（37.5%）、ステージII：6例中5例（83.3%）、ステージIII：1例中1例（100%）、ステージIV：6例中6例（100%）、ステージV：8例中8例（100%）となり、ステージIII以上では交感神経節 psyn 陽性率は100%であった。CNS LBステージが低い群でも交感神経節に高頻度にLB関連病理を認める事、さらに交感神経節にのみLB関連病理を認める症例の存在が明らかとなった。交感神経節にLB関連病理を欠くLBD群では高頻度に、アルツハイマー病変ないし嗜銀顆粒病変を伴っていた。また、皮膚 psyn 陽性症例は全て副腎に psyn 陽性所見を有し、副腎 psyn 陽性症例は全て、交感神経節に psyn 陽性所見を有することが明らかとなった。

以上、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 陽性所見が広がっている。
2. LBDでは、極初期段階を除いて、副腎に高率に psyn 陽性所見が出現し、副腎はLBDの末梢交感神経病理の検討部位として有用である。
3. 交感神経節は、LBDの極初期段階から高頻度に psyn 陽性となるだけでなく、交感神経節のみに psyn 陽性所見を認める症例も存在し、LBDの初発部位となりうる。
4. 末梢自律神経系において、LB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. 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、LB関連病理の分布を中枢神経系に偏位させる傾向を持つ。

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した。psyn 陽性LB関連病理が全身臓器、さらには皮膚にも広がり示している事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。また末梢神経系の検索により、LB関連病理の分布に偏りが存在する事が明らかとなった。これは中枢神経系のみを検索では指摘できず、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、末梢自律神経系の検索が有用である事を示している。今後の課題として、皮膚における病理学的変化をリン酸化 α シヌクレイン沈着以外の観点からも検索する事、臨床症状との対応を組み合わせる事により皮膚生検の実用化をはかりたい。さらに皮膚と同様に生検部位の代表であり、かつLBが広がる事が報告され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対しても、今後同様に検索を進めていきたい。