

第一回 レビー小体型認知症研究会

2007年11月10日(土)に新横浜プリンスホテルにて小阪憲司(横浜ほうゆう病院)を会長として開催された。あいにくの雨天であったにもかかわらず、以下に示す内容で、役員、一般会員、賛助会員、報道関係者など約150人の出席者を得て、議論も活発で、盛況のうちを終了した。その前に行われた世話人会では、会則が議論され、決定された(会則を参照)。今回はクローズドな研究会と誤解された方々もいたことが明らかにされたが、専門家の研究会ではあるが、医療関係者なら誰でも参加できる会であることを改めて確認した。また、できるだけ手作りの、質素な会にするという代表世話人の意向に従って、懇親会もなく、研究会を終了した。

開会の挨拶 代表世話人 小阪憲司(ほうゆう病院)

レビー小体型認知症(DLB)は、1976年以降の一連の私たちの報告により最初は日本で、その後欧米で知られるようになり、1995年のイギリスでの第1回国際ワークショップでその診断基準が発表され、現在ではポピュラーな病気となり、日本では三大認知症の一つ

に挙げられるようになった。昨年 11 月 2 - 4 日に私は第 4 回 DLB/PDD 国際ワークショップを横浜で開催し、国内外からその専門家が集まった。それをきっかけに、NHK やいくつかの新聞紙上で DLB が取り上げられ、最近では一般の人の間でも DLB が知られるようになってきている。しかし、医師の間ではまだまだ誤診されていることが多く、早期に適切な治療介入が必要なだけに DLB の啓蒙活動がさらに重要と痛感し、世界に先駆けて「レビー小体型認知症研究会」を発足させることにし、この病気の専門家の先生方に世話人をお願いし、ここに第 1 回研究会を開催することになった。まったく私の手作りで地味なこじんまりした会にしたいと思って準備したので、ご迷惑をおかけすることもあるかと思いますが、DLB 研究会の第一歩と考えお許しいただければ幸いです。

ランチョン・セミナー（ツムラ共催） 座長：朝田 隆（筑波大）

DLB における抑肝散の効果めぐって 岩崎 鋼（東北大）

DLB は動揺しつつ進行する認知機能低下、パーキンソニズムと幻視等の精神症状を伴う疾患で、老年期の神経変性疾患としてはアルツハイマー病について多い（10～40%）。本疾患では特徴的な生々しい幻視を呈することが多いが、一方で本疾患患者は向精神薬に対する感受性亢進を示すこともよく知られている。塩酸ドネペジルが有効な場合もあるが一部にとどまる。漢方薬抑肝散（よくかんさん）は従来“怒りやすさ”を目標として種々の精神症状に用いられてきた漢方薬だが、近年演者らの報告などで老人性認知症における心理・行動学的症状(BPSD)に有効であることが分かってきた。そこで、DLB に伴う幻視に対する抑肝散の効果を検討した。

【方法】14名の幻視に対しドネペジル（6ヶ月以上）が無効であったDLB患者＋胃腸症状のためドネペジルが服用出来なかったDLB患者1名、合計15名（M:F=9:6, 平均年齢73.3歳）に、一ヶ月のドネペジル服用中止の後、ツムラ抑肝散エキス7.5g分三を4週間内服させた。前後で精神症状及び幻視をNPI(Neuropsychiatric Inventory)、認知機能をMMSE、日常生活動作(ADL)をBarthel indexによって評価し、paired t testで解析した。また患者及び家族から幻視の内容、頻度などを聞き取り調査した。

【成績】NPIのtotal scoreは 34.7 ± 21.8 から 13.5 ± 14.5 に有意に減少（改善）し、幻覚に関するsubscoreは 7.5 ± 3.3 から 1.5 ± 1.8 と有意に改善($p < 0.0001$, $-8.0 < 95 \text{ C.I.} < -4.1$)した。ADL指標であるBarthel indexは 76.6 ± 28.3 から 82.2 ± 24.4 へと軽度ではあるが有意に改善し、MMSEには有意な変動が無かった(17.5 ± 6.8 から 18.6 ± 7.9)。1名は日中傾眠傾向のため4週間で服薬中止したが、その他は現在も内服継続中（二ヶ月から最大16ヶ月、平均 9.0 ± 5.2 月）で、内2名に内服開始後約1年で幻視が再発。他は内服開始一年を経て幻視の再発がなかった。

【結論】抑肝散はDLBに特徴的な幻視に対し認知機能低下、錐体外路症状などの重篤な副作用を呈することなく症状を改善させる。他の抗精神病薬と異なり、ADLを軽度ではあるが有意に改善させる。ドネペジル無効例でも有効である。考えられる副作用として甘草による低カリウム血症、抑制過剰と思われる傾眠傾向などがある。傾眠は内服量の調節で対応が可能である。なお現在本研究の結果を検証すべく多施設臨床試験が進行中である。

参照: Iwasaki K, et al. J of Clin Psychiatry 66:12, Dec 2005. 1612-13

シンポジウム（エーザイ・ファイザー共催）

DLB の最新の知見 臨床から基礎まで

座長：葛原茂樹（国立精神神経センター）

岩坪 威（東大）

1) DLB の臨床診断の問題点 小阪憲司（ほうゆう病院）

レビー小体型認知症(DLB)の臨床診断基準は1995年の第1回国債ワークショップで検討され、その結果がCDLBガイドラインとして1996年のNeurologyに発表され、それによりDLBの臨床診断が可能になり、DLBが臨床家の間でよく知られるようになったが、その特異性は高いが感度が比較的低いという指摘がなされた。また、この診断基準では”one year rule”が設けられ、DLBとパーキンソン病認知症(PDD)とは区別することが推奨された。しかし、その後DLBとPDDの異同が大きな話題となり、多くの研究で両者は区別できないと報告され、2003年の第3回国際ワークショップではこのone year ruleを廃止しようという意見が優勢となった。しかし、2005年にNeurologyに発表されたCDLBガイドライン・改訂版では、そのルールは依然として残されている。その改訂版では、示唆的特徴としてREM睡眠行動障害、重篤な抗精神病薬への過敏性、SPECTでのdopamine transporterの線条体での取り込み低下が付け加えられ、さらに支持的特徴として、抑うつ、重篤な自律神経症状に加えて、CTまたはMRI、SPECTまたはPET、MIBG心筋シンチグラフィー、脳波検査の所見が加えられ、より精度が高められた。また、そこでは、私が1990年以降主張してきたように、レビー病変のみならずアルツハイマー病変も考慮して診断することが指摘され、さらにDLBやパーキンソン病(PD)やPDDを含めてレビー小体病Lewy body diseaseと総称してもよいという、私が1980年来指摘してきたことがやっと診断基準にも取り入れられることになった。

しかし、この改訂版にもまだまだ多くの問題点や不備がみられる。DLBの臨床診断基準・改訂版の問題点を私自身の観点からみると、1)レビー小体病という総称を推奨しながら、依然としてone-year ruleが保持されていること、2)DLBには脳幹型が分類されているにもかかわらず、それについては臨床的特徴はなにも記載されていないこと、3)SPECTでのdopamine transporterの線条体での取り込み低下を示唆的特徴として重視しているが、MIBG心筋シ

ンチの評価が低いこと、4) シヌクレイノパチーという用語をレビー小体病と同義に使用していること、などが指摘できる。

さらに、DLB ではBPSD が最も起こりやすい認知症であることから、早期に診断し、早期に対処することが患者および家族のQOLを向上させる上で重要である。DLB では早期には認知機能の低下がめだたないことが少なくなく、誤診されることが多い。したがって、1) 特有な幻視がみられた時、2) REM 睡眠行動障害がみられた時、3) うつ病に認知機能障害が加わった時、4) パーキンソン病の経過中に特有な幻視がみられた時、5) パーキンソン病の経過中に認知機能障害が加わった時には、DLB がまず考慮されるべきである。

2) DLB の画像診断 : MIBG 心筋シンチグラフィと他の診断ツ

ルとの比較 山田正仁、吉田光宏、篠原もえ子 (金沢大)

DLB の診断の基本は変動する認知機能、幻視、パーキンソニズム等の臨床的特徴の把握である。それらを骨子とする国際ワークショップ診断基準 (1996) が頻用されてきたが、特異度は高いものの感度が低いことが問題となった。演者らによる病理学的に確定診断された DLB 群の検討では、発症が高齢になるほど、幻視やパーキンソニズムといった DLB に特徴的な症候がめだたなくなり、Alzheimer 型認知症 (AD) と誤って臨床診断されているケースが多かった (前田ら 2000)。DLB の診断精度向上には、感度、特異度ともに高い診断ツールが必要である。

MRI については、DLB では AD と比較して側頭葉内側部が比較的保たれていることなどが報告されてきたが、個々の患者における診断的価値は限られている。演者ら (Yoshita et al. 2001 & 2006) および他のわが国を中心とする研究者グループは ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィが DLB と AD との鑑別において極めて有用であることを報告してきた。Lewy 小体関連病変によって交感神経節後線維が障害される DLB では心筋へ MIBG 取り込み低下が明らかである。MIBG 取り込みの指標として心/縦隔 (H/M) 比を用い、後期像における H/M 比 1.68 をカットオフ値とした場合、パーキンソニズムの有無に関わらず、DLB は AD と感度 100%、特異度 100%で鑑別された (Yoshita et al. 2006)。他のグループによる報告においても MIBG は非常に高い感度、特異度を示している。欧米で利用されている SPECT あるいは PET によるドパミントランスポーターイメージングと MIBG とを直接比較した研究はないが、 ^{123}I -FP-CIT SPECT の診断感度は 78%と報告されている (McKeith et al. 2007)。脳血流 SPECT や糖代謝 PET では後頭葉血流低下・代謝低下が MIBG の特徴とされている。演者らによる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT による検討

では (Yoshita & Yamada 2003) 後頭葉血流低下検出の感度は 65%、特異度は 95%であり MIBG より劣っていた。次に、脳脊髄液(CSF)マーカーと MIBG を比較した。DLB では AD と比べ CSF A β 42 が有意に高く、CSF 総タウ蛋白およびリン酸化タウ蛋白が有意に低かったが、それらのデータは DLB と AD 間で overlap が大きく、MIBG の方が明らかに診断的有用性が高かった (Shinohara et al. 2007)。

DLB の診断上の問題点の 1 つは、AD 型病変の混在あるいは AD の合併である。最近、臨床応用されつつあるアミロイドイメージングを MIBG に併用すれば、DLB の背景にある Lewy 小体関連病変に加えてアミロイド沈着を明確に評価できる可能性がある。A β 、 α -synuclein 凝集物それぞれに特異的に結合するトレーサーを用いたイメージング技術の確立が期待される。

3) DLB の臨床・病理学的問題点 井関栄三 (順天堂東京江東高齢者医療センター)

レビー小体型認知症 (DLB)の研究は、前身であるびまん性レビー小体病 (DLBD)以来、臨床・病理学的研究が中心であったが、レビー小体の構成成分である α -シヌクレインの同定後は、神経細胞変性機序に関する細胞病理学ないし分子生物学的研究が進展している。最近の DLB の臨床・病理学的研究は、第 1 回および第 3 回の国際ワークショップで提唱された臨床・病理診断のガイドラインに基づき、臨床診断と病理所見をどのように結びつけるかに関心が向けられている。この際、DLB とパーキンソン病 (PD)およびアルツハイマー病 (AD)との関係は、現在なお大きな問題である。

DLB と PD はレビー小体と α -シヌクレインを共通の病態機序とするレビー小体病に含まれるが、認知症を伴う PD (PDD)の捉え方など、臨床診断と病理所見の乖離がみられる。認知機能障害とパーキンソニズムの発現時期により、DLB ないし PDD と臨床診断されるが、両者は病理所見からは区別できない。レビー病理変化が脳幹・間脳に限られると認知機能障害は発現せず、大脳辺縁系に及んで初めて認知機能障害が発現すると定義した場合、レビー病理変化が脳幹、間脳、扁桃核、辺縁系皮質、新皮質へと進展する経路において、PDD はレビー病理変化が脳幹から大脳辺縁系に及んで認知機能障害を呈したものと考えることができる。一方、レビー病理変化が扁桃核、辺縁系皮質、新皮質、脳幹、間脳へと進展する経路を想定すると、認知機能障害が先行する DLB の新皮質型の多くや辺縁型の一部がこれに相当する。この他、DLB の脳幹優位型が存在するとした場合、PD との違いが明らかにされなければならない。

次に、DLB と AD については、DLB の多くがアルツハイマー病理変化を合併し、

AD でもしばしばレビー病理変化を伴うことから、両者の関係はあいまいである。現在しばしば用いられる DLB + AD という病理診断は、DLB と AD の co-morbidity という考え方に沿っている。しかしながら、AD の基準を満たすアルツハイマー病理変化を合併する DLB でも、レビー病理変化に加えて DLB に特徴的な病理所見を共有している。一方、AD にみられるレビー病理変化は扁桃核にほぼ限局され、DLB に特徴的な病理所見を欠いている。シヌクレインとタウないしアミロイド 蛋白との相互作用が示されており、DLB ではレビー病理変化が一次的に発現し、アルツハイマー病理変化はレビー病理変化にリンクして発現したものと考えることもできる。この場合、DLB と AD の co-morbidity という考え方は妥当とはいえない。第 3 回国際ワークショップでは、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化の程度により、DLB の臨床症状への関与を likelihood として評価しているが、その妥当性はこれからの検討が必要である。

4)DLB の分子病態 岩坪 威(東大医学研究科・薬学系研究科)

パーキンソン病(PD)、Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) に共通する特異的病変が Lewy 小体(LB)である。LB は、神経原線維変化などに比べて少量であるため、構成成分の同定は主に免疫組織化学に依拠してきた。演者らは LB の構成成分を同定するため、DLB 大脳皮質を出発材料として、皮質型 LB をセルソーターにより単離・精製する方法を確立した(1)。精製 LB を抗原としてモノクローナル抗体を作製し、LB を陽性に染色する抗体が脳可溶画分中に認識する抗原を同定する”immunochemical approach”により、LB を強く染色するモノクローナル抗体 LB509 が得られた。この抗体は脳可溶画分中の約 15 kDa の蛋白を認識したが、1997 年常染色体性優性遺伝を示す家族性 PD 家系(PARK1)において α -synuclein 遺伝子変異が報告され、 α -synuclein 蛋白は *in vitro* で凝集し線維を形成すること、この過程は家族性 PD 変異により加速されることなどが示されるに及び、 α -synuclein 蛋白が孤発例の PD, DLB においても何らかの原因でコンフォメーション異常を生じ、神経細胞中に蓄積しつつ細胞死を導くことが神経細胞変性の本質的過程と考えられるようになった(2)。

変性疾患脳に蓄積する病因蛋白は、特殊な翻訳後修飾を受けている場合がある。DLB 脳から精製した不溶性 α -synuclein を質量分析法により解析したところ、129 番目のセリン残基が特異的にリン酸化を受けていることを見出した(3)。リン酸化による神経変性の増悪を支持する実験的結果も蓄積しつつある。

最近になり PARK4 などの家族性 PD, DLB において野生型 α -synuclein 遺伝子の多重化が生じていること、その発症年齢ならびに重症度に gene dosage effect が見られることが明らかになった(4)。これらの知見は、 α -synuclein 蓄積の DLB, PD

における病因的意義を強く支持するものであり、これらの根本的治療の方向性として α -synucleinの蓄積阻害を企図することの妥当性を支持するものであろう。

1)Iwatsubo T et al. *Am J Pathol* 148:1517-1529, 1996

2)Baba M et al. *Am J Pathol* 152: 879-884, 1998

3)Fujiwara H et al. *Nature Cell Biol* 4:160-164, 2002

4)Ikeuchi T et al. *Arch Neurol* in press

一般演題(1) 座長 天野直二(信州大)

1) DLBの高炭酸換気応答について 水上勝義(筑波大)

DLBは、認知機能の変動、幻視、パーキンソン症状を主症状とする変性性認知症疾患であるが、起立性低血圧、失神、あるいはMIBG検査における心臓への取り込み低下などを認め、自律神経機能障害についても注目されるようになった。しかしながら従来DLBの呼吸機能障害については明らかにはされていない。そこで今回DLBの呼吸機能について検討し、高炭酸換気応答に異常を認めただので報告する。

[対象と方法] 対象は、DLBの診断基準でprobable DLBと診断された患者14例(68.1 \pm 7.1歳)である。また認知機能正常の12例(69.3 \pm 4.7)とアルツハイマー型認知症(AD)7例(76.1 \pm 8.6歳)に対しても呼吸機能を検討した。本研究は、筑波大学医の倫理委員会の承認を得た。また呼吸機能検査の施行にあたっては、本人ならびに家族からの承諾を文書で得た。検査を施行する前に、血液、尿一般検査、心電図、胸部X線検査、血液ガス測定などを行い、重篤な心疾患や肺疾患をはじめとする内科的疾患がないことを確認した。

呼吸機能測定としては、動脈血ガス測定、肺機能検査、高炭酸換気応答検査を施行した。高炭酸換気応答検査は二重制御法(チェスト社製デュオグラフKAY-100)を用いて行なった。すなわち呼気終末酸素分圧(PETO₂)を180 torrに保ち、呼気終末炭酸ガス分圧(PETCO₂)は、被験者の動脈血二酸化炭素分圧(PaCO₂)値を開始レベルとし、開始数分で呼吸状態が安定した後、PETCO₂を一分間に5 torrずつ連続的に上昇させ、分時換気量(VE)の変化を追跡した。そしてVEとPETCO₂の傾きを体表面積で除した値(VE/PETCO₂/BSA)を指標とした。

[結果] DLB,AD,正常群のすべての例で、安静、室内気で血液ガス検査によるPaO₂、PaCO₂、PHなどは正常値であった。また肺機能検査においてもDLBの1例で軽度の拘束性換気障害を認めただのほかは、拘束性および閉塞性換気障害を認

めなかった。

高炭酸換気応答検査では、DLB 全例で異常低値を示し、AD 例、正常群のすべての例で正常値を示した。DLB 症例の VE/ PETCO₂/ BSA の平均値は 0.16±0.1 L/min/torr/m² であり、AD 群は 0.43±0.0、対照群は 0.47±0.1 であった。

[考察] 今回の結果は、DLB 患者において、動脈血の二酸化炭素の上昇に対する換気量の増加反応が障害されていること、そして高炭酸換気応答検査が DLB の診断に有用なことを示唆している。また DLB 患者に対しては呼吸抑制を来す薬剤の投与や呼吸器感染症の併発などに注意が必要と考えられた。

2) DLB における修正型電気けいれん療法 眞鍋雄太(東横恵愛

病院)、岩田仲生(藤田保健衛生大)、小阪憲司(ほうゆう病院)

DLB の治療では、donepezil などの cholinesterase inhibitors や quetiapine(QTA)などの非定型抗精神病薬、L-dopa を中心とした抗パーキンソン病薬を用いるのが通例である。ところが、DLB の特徴の一つに neuroleptic hypersensitivity があり、しばしば薬物治療の行き詰まりを経験することになる。今回我々は、薬物治療では幻視や運動機能障害のコントロールのつかない probable DLB 症例に対し、これらの症状の改善を目的に修正型電気けいれん療法(modified electroconvulsive therapy:mECT)を施行し、劇的な症状の改善を得ることができた。運動機能および視覚の認知機能、ADL、投与薬剤の推移といった観点から、DLB の治療戦略における mECT の意義を検討してみたい。

【方法】

定電流短パルス矩形波治療器矩形波装置(Thymatron, Somatics 社、米国)を用いて、1クールを6回と設定し、最高2クールまでmECTを施行した。

各症状は、Mini mental state examination(MMSE)、Neuropsychiatric Inventory(NPI)の下位項目、revised Hoehn and Yahr 重症度分類(H-Y)で評価。visual analogue scale(VAS)を用いて患者自身が自覚する quality of life(QOL)の主観的満足度を、N式老年者用日常生活動作能力評価尺度(N-ADL)でADLを評価した。

副作用は、不整脈などの心血管系イベントをmECTの術前術中に心電図で観察し、せん妄の出現有無はTrzepaczらのせん妄臨床評価尺度(Trzepacz's delirium rating scale:DRS)および脳波で評価した。

症状評価はmECT開始前および6回終了時、12回終了時、退院時の計4回と設定。

【結果】QTA および L-dopa/DCI それぞれの投与量は、前者の初回平均投与総量 $93.75 \pm SD42.69\text{mg}$ が、 $11.25 \pm SD13.14\text{mg}$ へと減量。後者では総投与量 $375.0 \pm SD287.22\text{mg}$ であったのが $200.0 \pm 141.42\text{mg}$ へと減量可能となった。QOL の主観的満足度も初回平均 VAS 評点 0 であったのが、平均 $9.53 \pm SD1.15$ まで改善。mECT が患者の QOL の向上をもたらすことが示唆された。

3) DLB の鑑別における Bender Gestalt Test の有用性

村山憲男、井関栄三、山本涼子（順天堂東京江東高齢者医療センター）

一）長嶋紀一（日大） 新井平伊（順大）

DLB とアルツハイマー病 (AD) の認知機能障害には共通点が多く、両疾患の鑑別が困難であることが少なくない。幻視などの視覚認知障害は DLB 患者に特有で初期からみられることが多いが、AD 患者にみられることはほとんどない。しかし、臨床的には DLB の視覚認知障害は見逃されがちであり、近年、より客観的に査定する手法として神経心理検査が注目されている。

Bender Gestalt Test (BGT) は、高齢者にも実施しやすい描画式の神経心理検査である。これまで、軽度から中等度の AD 患者では健常高齢者と大差がないことが報告されている。本研究では、DLB 患者と AD 患者における BGT 得点を比較し、両疾患の鑑別における BGT の有用性を検討した。

[方法] A 病院認知症専門外来に受診し、CDLB 臨床診断基準 (1996) によって probable DLB と診断された 18 名 (DLB 群)、NINCDS-ADRDA の臨床診断基準 (1984) によって probable AD と診断された 28 名 (AD 群)、Clinical Dementia Rating (CDR) が 0 で Global Deterioration Scale (GDS) が 1 ないし 2 の健常高齢者 21 名 (健常群) を対象にした。DLB 群のうち 16 名に幻視が、17 名にパーキンソニズムが認められ、認知機能の動揺は DLB 群の全員に認められた。各群に対し、BGT、CDR、GDS、Mini-Mental State Examination (MMSE) を実施した。これらは、対象者に明らかな意識障害がなく、DLB 群では認知機能が良好で、明らかな幻視が認められない時期に行なった。

[結果] 各群の年齢、教育年数と、DLB AD 群の認知症重症度と MMSE 得点は統制されていた。BGT 得点について Kruskal-Wallis 検定および Dunn 法による多重比較を行なった結果、DLB 群は AD 群、健常群よりも有意に高得点であり ($p < .01$)、AD 健常群間に有意差は認められなかった。BGT 得点が 98 点以上を DLB とした場合、DLB 群は 18 名中 17 名 (94%)、AD 群は 28 名中 2 名 (7%)、健常群は 21 名中 0 名 (0%) が DLB とされた。質的には、DLB 群は

「歪み」を示すことが多く、点を数字など独特な形に変形させて描くことがあった。

[考察] AD 患者とは異なり、DLB 患者は BGT で示される特有の認知機能障害を有することが示された。また、カットオフポイントを 98 点にしたところ高い鑑別力が得られ、DLB の鑑別における BGT の有用性が示された。特に、DLB 群の多くに「歪み」や点などの変形が認められたことは、AD 群と最も異なる点であった。これらは、DLB 患者によってしばしば「このように見える」と言及されることから、視覚認知障害との関係が強いと考えられる。

一般演題 (2) 座長 村山繁雄 (東京都老人総合研究所)

4) DLB の視覚認知障害に関する神経病理学的検討 山本涼子、

井関栄三、 村山憲男 (順天堂東京江東高齢者医療センター)

小阪憲司 (ほうゆう病院)、新井平伊 (順大)

DLB では幻視などの視覚認知障害が特徴的とされるが、視覚領野を含む後頭葉は SPECT や PET などの機能画像で異常を認めるものの、MRI などの形態画像における萎縮や神経病理学的な変化は軽いとされている。今回、DLB 剖検例 (20 例) における視覚伝導路および関連部位のレビー病理変化を、 α -シヌクレイン免疫組織化学により定量的に検討し、DLB の視覚認知障害との関連を考察した。

[方法] 視覚伝導路は第 1 次視覚伝導路 (外側膝状体、ブロードマン BA17 野)、第 2 次視覚伝導路 (視床枕、BA18、19 野、下側頭回) に分類され、第 2 次視覚伝導路は立体視などより複雑な視覚機能に関連するといわれている。また動物を用いた過去の研究では、前障は種々の感覚野、運動野との相互性線維連絡を有し、特に視覚野との連絡が強いといわれている。今回、BA17・18・19 野、下側頭回、扁桃核、前障、島回、中心前・後回、横側頭回、経嗅内野、帯状回、外側膝状体、視床枕のレビー病理変化を、1 視野当たりのレビー小体の数を 0-4 にスコア化したものに、関連神経突起の量を合わせて定量的に評価した。

[結果] BA18・19、下側頭回のレビー小体の平均スコアはそれぞれ 2.1、2.5、3.3 であり、外側膝状体、BA17 野の 0.0、1.0 より有意に高値を示した。視床枕にはレビー小体はみられず、関連神経突起のみみられた。前障のレビー小体の平均スコアは 2.7 で、中心前・後回、横側頭回はそれぞれ 1.7、1.1、0.5、帯状回、

島回、経嗅内野、扁桃核はそれぞれ 2.0、3.6、3.0、3.7 であった。これらの部位のレビー小体数と関連神経突起の量はほぼ平行していた。前障とそれぞれの部位の相関係数を測定したところ、島回との係数が 0.54 と最も高く、続いて経嗅内野で 0.45、BA18・19 野でともに 0.42 であった。一方、中心前・後回、扁桃核との相関係数は 0.03、0.02、0.08 と低かった。

[考察] これらの結果より、DLB における視覚認知障害は第 1 次視覚伝導路より第 2 次視覚伝導路の機能異常が関連し、視覚を統制する扁桃核のレビー病理変化が強くみられたことから、視覚野-扁桃核路を介して情動に伴う視覚情報の処理障害を引き起こしている可能性が示唆された。前障におけるレビー病理変化は、聴覚野、体性感覚野、運動野より視覚連合野との相関が強くみられ、また島回、経内嗅野のレビー病理変化が強く、ヒト脳では直接の線維連絡は明らかではないが、傍辺縁系と前障との相関が強く示されたことは、前障のレビー病理変化も傍辺縁系の統制を受けながら、DLB の視覚認知障害に関与している可能性が示唆された。

5) 扁桃体における α -synuclein 封入体をめぐって 内門 大文

(舞岡病院)

[背景] パーキンソン病やレビー小体型認知症 (DLB) では シヌクレインを主要構成成分とするレビー小体が脳内にみられ、これらのレビー小体を持つ疾患はレビー小体病と呼ばれる。シヌクレインの異常蓄積はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) やグアムの ALS / パーキンソン認知症複合などの アミロイドやタウ蛋白の異常蓄積が主な病態とされる神経変性疾患でも報告される。マウスやヒト脳を用いた研究ではシヌクレインとタウあるいは アミロイドの凝集に関連がある事が示されている。レビー小体病、特にパーキンソン病や認知症を伴うパーキンソン病におけるレビー病理の進展形式は、脳幹諸核から辺縁系や大脳皮質に広がる Braak らの提唱したモデルが支持されている。一方 DLB の一部の症例の脳幹病変は軽度であり、また AD 病変を伴う例も多い。逆に AD では家族性、孤発性共に 30 - 60% の症例でレビー病理を合併している。AD 病理が高度で、かつレビー病理も高度である例は、DLB+AD あるいは Lewy body variant AD とされるが、このような症例の少なくとも一部は扁桃核からシヌクレイン病変が出現する可能性が指摘されている。また DLB の病理診断基準では、脳幹にある程度のレビー病理があることが全ての病理サブタイプ (Diffuse neocortical type, transitional type, brainstem type) で必須とされるが、AD 症例の中には、扁桃核にシヌクレイン病理がほぼ限局するために DLB 病理診断基準に当てはまらない例が存在する。このような症例の臨床・病理特徴の検討はほとんどない。今回

我々は、これらの症例を AD with amygdala Lewy bodies (AD/ALB)¹⁾と呼び、その臨床病理特徴を AD や DLB と比較して定量的に検討し、次いで AD/ALB の自験例を呈示する。【定量的検討】メイヨークリニックブレインバンクの AD347 例で、まず DLB の 3 つの病理サブタイプのいずれかの基準を満たす 87 例を除外し、更に扁桃核にシヌクレイン病理のない 198 例を除外した、残り 62 例を AD/ALB と定義した。AD/ALB のシヌクレイン病理は、DLB transitional type や Diffuse neocortical type に比して扁桃核、辺縁系皮質、大脳新皮質で有意に少なかった。脳幹でも同様に有意にシヌクレイン病変は少なかった。免疫組織化学的検討では AD/ALB の扁桃核の神経細胞にはタウ単独、シヌクレイン単独、あるいはタウとシヌクレインが共に凝集している像が観察された。脳幹の組織変性は AD/ALB は DLB よりも軽い傾向が見られた。後方視的な臨床記録の検討では、パーキンソニズム、歩行障害、視空間障害、攻撃性、幻覚、妄想、抑うつ、不安の頻度について AD と AD/ALB の間に有意差はなかった。

【症例呈示】死亡時 67 才男性。64 才で幻視が出現して精神科受診。HDS-R 6/30。着衣失行、構成障害、認知機能の変動、徘徊が出現し、肺炎で死亡。経過中パーキンソニズムなし。臨床診断は probable DLB。

【病理所見】AD 病変は Braak stage V, C で、かつ AD の病理診断基準を満たした。黒質と青斑核の神経細胞脱落はごく軽度。シヌクレイン病変は扁桃核に限局し、AD/ALB に合致。【まとめ】(i) AD/ALB は AD の病理診断基準を満たし、扁桃核にほぼ限局したシヌクレイン病変を有す、DLB 病理診断基準を満たさない一群と言える。(ii) AD/ALB の少なくとも一部は DLB の臨床診断基準に合致するが、臨床特徴の詳細は更なる検討が必要である。(iii) AD/ALB の扁桃核のシヌクレイン病変は DLB より軽度で、しばしばタウ凝集と共存していた。(iv) AD/ALB が、Braak 仮説と異なる病変進展形式をとるレビー小体病なのか、別の病態によりシヌクレインが扁桃核を中心に凝集するシヌクレインパチーの一型であるのかは、現時点で不明である。

- 1) Uchikado H, Lin WL, Delucia MW, Dickson DW. Alzheimer Disease With Amygdala Lewy Bodies: A Distinct Form of alpha-Synucleinopathy. J Neuropathol Exp Neurol, 65:685-97, 2006.

6) 副腎はレビー小体病の末梢自律神経病理の検索に有用である

齊藤祐子(東京都老人医療センター)、池村雅子(三井記念病院)、

村山繁雄(東京都老人総合研究所)

【目的】レビー小体病が全身疾患であることを剖検時通常検索臓器で明らかにする。

[対象] 東京都老人医療センター連続開頭剖検(1999年10月~2006年3月)783例(男性455例,女性328例、平均年齢 80.7 ± 8.8 歳(48歳~104歳))。

方法:高齢者ブレインバンク(BBAR)プロトコル(www.mci.gr.jp/BrainBank/)に従い、抗リン酸化タウ(AT8)、アミロイド(11-28, IBL)、リン酸化シヌクレイン(psyn)(psyn#64, Wako)、ユビキチン(Sigma)抗体免疫染色で、レビー小体ステージ分類(Saito et al 2003)、伸展分類(脳幹型・移行型・新皮質型・扁桃核亜型)を適用、また神経原線維変化・老人斑・嗜銀顆粒のステージ分類も行った。副腎に関してはこれらに加え、抗psyn抗血清(PSer129)、抗tyrosine hydroxylase(TH)抗体、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体(SMI31)を併用した。

[結果] 783例中206例(26.3%)に中枢神経系に、87例(11.1%)に副腎にレビー小体病理を認めた。出現部位として、副腎髄質内神経節細胞、副腎皮質の間質を通る神経束、副腎被膜脂肪組織内神経節、副腎被膜脂肪組織内神経束の四カ所が同定できた。腎髄質自体は、副腎小体を含め、シヌクレイン抗体陰性であった。神経節細胞は、抗TH抗体陽性であった。

中枢神経系レビー小体各ステージにおける、副腎レビー小体病理の出現頻度は、認知症の有無に関わらず、PDでは100%であった。また中枢神経系にレビー小体病理を認めない1例、極少数のレビー突起を認める1例で、副腎に陽性所見をみた。

ステージ(偶発的レビー小体病)・(発症前レビー小体病)において、亜型別副腎レビー小体病理陽性率は、IB(脳幹型):16/41例(14.6%)、T(移行型):8/35例(22.9%)、A(扁桃核亜型):0/9例(0%)。ステージに関しては、B:4/5例(80%)、T:14/19例(73.7%)、N:2/2(100%)、A:0/3例(0%)であった。

ステージ(PDD/DLB移行型)・(PDD/DLB新皮質型)で、副腎にレビー小体病理を認めない5例には、いずれも認知症が初発症状で、パーキンソン症状の記載を欠いており、5例中4例に、アルツハイマー病病理を、1例に嗜銀顆粒性認知症病理を合併していた。

[考察] 本研究により、1. 認知症の有無には関わらず、PDでは副腎にレビー小体病理が必発である;2.扁桃核亜型では、副腎にレビー小体病理は見られない;3. DLBのうち、副腎にレビー小体病理を認めない症例は、アルツハイマー病あるいは嗜銀顆粒性認知症の病理を合併している;4. 中枢神経系のレビー小体関連病理が非常に軽微であるか、全く認めないにも関わらず、副腎にレビー小体病理を明らかに認める症例が存在する。以上、副腎は、末梢自律神経系のレビー小体病理の検索を通じ、重要な情報を提供することが明らかとなった。

閉会の挨拶

水野美邦(順大)

賛助会員

エーザイ株式会社臨床研究センター

エーザイ株式会社臨床研究センター開発臨床部

エーザイ株式会社医薬事業部脳神経領域室

株式会社ツムラ医薬営業部

株式会社ツムラ学術企画部

ヤンセンファーマー株式会社 CNS マーケティング部

明治製菓株式会社

グラクソスミスクライン株式会社

エフピー株式会社

富士フィルム RI ファーマ株式会社

メジフィジックス株式会社

寄 付

ファイザー株式会社