

# 一般住民でのレビー小体 病理所見有病率の検討： 久山町研究

Prevalence of Lewy body pathology in a general population:  
The Hisayama study

九州大学大学院医学研究院附属神経病研究施設病理学部門

脇坂 義信<sup>\*1)</sup> 古田 晶子<sup>\*</sup> (助手) 岩城 徹<sup>\*</sup> (教授)

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

谷崎 弓裕<sup>\*\*</sup> 清原 裕<sup>\*\*</sup> (講師) 飯田 三雄<sup>\*\*</sup> (教授)

はじめに

レビー小体 (LBs) はレビー小体型認知症 (DLB) の特徴的な病理学所見である。近年、大脳皮質におけるLBsの出現が認知症発症の原因の一つとして注目されているが、これまでの多くの報告は病

院剖検例を対象としており<sup>1) -10)</sup> (表1)、一般住民におけるLB病理所見の出現率に関してはほとんど知られていない。また、DLBではアルツハイマー型認知症 (ATD) の病理所見を伴うことが多いが、両者の病理所見の関係はまだ明らかになっ

表1 報告されているレビー小体 (LBs) 保有率

報告者	(報告年)	対象集団	対象人数	LBs陽性率 (%)
Gibb WR	(1988年)	病院剖検例 (非パーキンソン病患者)	(U.K.) 273	5.1
Perry RH	(1990年)	病院剖検例	(U.K.) 131	2.3
Ince PG	(1995年)	10箇所の療養院	(Norway) 92	19.6
Lindboe CF	(1998年)	病院剖検例	(Norway) 284	7.7
Haroutunian V	(2000年)	病院剖検例	(USA) 273	16.8
Hamilton RL	(2000年)	Sporadic ATD	(USA) 145	60.7
Kosaka K	(2000年)	病院剖検例	(日本) 132	16.7
Parkkinen L	(2001年)	ATD follow up group	103	27.2
		Aging group (無作為抽出住民)	69	20.3
		大学病院剖検例	262	13.0
		司法解剖例	121	8.3
		Brain bankからのサンプル	234	11.1
	計	(Finland) 774	14.1	
MRC CFAS	(2001年)	64歳以上の無作為抽出住民	(U.K.) 209	10.5
Akatsu H	(2002年)	病院剖検例	(日本) 158	17.7

文献<sup>1) ~10)</sup> より

\* Yoshinobu WAKISAKA, M.D., AKIKO FURUTA, M.D., (Assistant Professor), Toru IWAKI, M.D., (Professor): Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

1) 現) 福岡赤十字病院脳血管内科

\*\* Yumihiko TANIZAKI, M.D., Yutaka KIYOHARA, M.D., (Associate Professor), Mitsuo IIDA, M.D., (Professor): Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

表2 脳切片の採取部位とレビー小体 (LBs)・DLB の評価法

**A. 脳切片の採取部位**

1. 脳は冠状断で、下前頭極と下後頭極を通る線に垂直に切る。
  - 1) 大脳新皮質 (BA: Brodmann area)
    - ① 前頭葉のBA8/9: 上前頭溝に面した中前頭回
    - ② 側頭葉のBA21: 扁桃・乳頭体レベルで上側頭溝に面した中前頭回
    - ③ 頭頂葉のBA40: 脳梁膨大部の後端より1cm後方のレベルで頭頂間溝に面した頭頂小葉
  - 2) 大脳辺縁系～傍辺縁系
    - ① 帯状回の前部 (BA24): 前交連の前方で脳梁膝の前方約1.5cmのレベル
    - ② 経嗅内野: 側副溝に面した海馬傍回
  - 3) 脳幹: 黒質、青斑核、迷走神経背側核

**B. 皮質型LBsの算定法**

1. 上記Aの大脳新皮質・辺縁系の5領域にみられるLBsの総数を数え、0～2の3段階に分類する。  
score 0: LBs数 0、score 1: LBs数 1～5、score 2: LBs数 6個以上
2. 評価する皮質野は下記の通りとする。
  - 1) 新皮質: 該当する脳回の脳溝の底部から脳回の頂きまでの部分
  - 2) 帯状回: 帯状回皮質全体
  - 3) 経嗅内野: 側副溝の底部より脳回の頂きまでの部分

**C. DLBの分類方法**

分類	レビー小体スコア (Lewy body score)					
	経嗅内野	帯状回	側頭葉	前頭葉	頭頂葉	計
脳幹型	0-1	0-1	0	0	0	0-2
辺縁型	1-2	1-2	1	1	0	3-6
新皮質型	2	2	1-2	2	1-2	7-10

一般に、大脳新皮質のレビー小体スコアが1よりも高ければ、新皮質型を示唆する。

文献<sup>13)</sup>より

ていない<sup>11)-13)</sup>。今回我々は一般住民でのLBsの出現率を明らかにし、LB病理所見とATD病理所見の関係に関しても検討した。

1. 材料と方法

1998年10月～2001年3月 (2.5年) の間に死亡し、九州大学で剖検を施行した久山町一般住民連続102例 (剖検率:70.5%) を対象とした。臨床的認知症の有無はDSM-111-R<sup>14)</sup>にて診断した。脳を

10%ホルマリン溶液で固定し、中前頭回、上・中側頭回、下頭頂小葉、帯状回、海馬、嗅内野皮質、烏距溝領域後頭葉、大脳基底核、視床、中脳、橋、延髄を採取し、パラフィンブロックを作成した。LB病理所見は抗α-synuclein抗体を用いた免疫染色を施行し、国際ワークショップで提唱された病理診断基準<sup>13)</sup> (表2)に基づいて診断した。LB scoreによる脳幹型、辺縁型、新皮質型に分類した。またATD病理所見の有無によりpure DLBと

表3 全症例の臨床病情報

	n	(男性/女性)	認知症発症年齢(歳)	死亡年齢(歳)	認知症罹患期間(年)	脳重量(g)
全症例	102	(51/51)		80.2 ± 12.2		1221.6 ± 161.6
非認知症者	73	(42/31)		77.4 ± 12.6		1256.4 ± 157.1
LB病理所見 (+)	11	(5/6)		84.5 ± 6.9	↑	1199.5 ± 96.2
ATD病理所見 (+)	3	(1/2)		80.7 ± 11.0		1131.7 ± 325.1
認知症者	29	(9/20)	82.3 ± 8.1	87.5 ± 7.2		5.3 ± 4.1
DLB	12	(3/9)	82.2 ± 9.5	88.2 ± 8.2	5.8 ± 5.1	1149.6 ± 128.8
pure DLB	5	(1/4)	78.6 ± 10.0	89.0 ± 8.2	10.0 ± 5.5	1082.0 ± 157.7
DLB/ATD	7	(2/5)	84.7 ± 9.0	87.6 ± 8.7	2.9 ± 1.6	1197.9 ± 85.6
ATD	4	(1/3)	82.8 ± 6.7	86.0 ± 6.3	4.2 ± 1.4	1068.0 ± 50.4
MD	3	(0/3)	89.3 ± 8.0	95.0 ± 6.9	5.4 ± 3.1	1120.0 ± 156.0
VD	9	(5/4)	80.9 ± 6.0	84.9 ± 5.6	4.3 ± 3.8	1182.5 ± 113.6
その他	1	(0/1)	70	81	11.3	755

LB: レビー小体、ATD: アルツハイマー型認知症、DLB: レビー小体型認知症、MD: 混合性認知症 (ATD + VD)、VD: 脳血管性認知症。

† p < 0.01、\* p < 0.05。年齢・期間・脳重量はmean ± SDで記す。

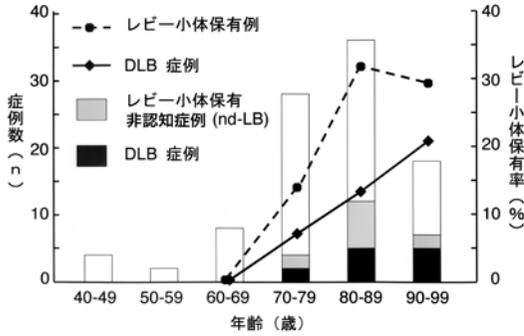


図1 年齢階級別レビー小体 (LBs) 保有率。棒グラフは各年齢階級での症例数を示す。棒グラフの黒塗り部は DLB 症例を、斜線部は LBs 陽性非認知症例を示す。実線は全症例のうち DLB 症例の比率を、点線は全 LBs 保有率を示す。

DLB/ATDに分類した。ATD病理所見は平野銀染色とTau免疫染色を行い、診断基準としてCERAD<sup>15)</sup>とNIA-RI<sup>16)</sup>の両方を用いて評価した。脳血管性認知症の診断はNINDA-AIRENの基準<sup>17)</sup>を用いた。

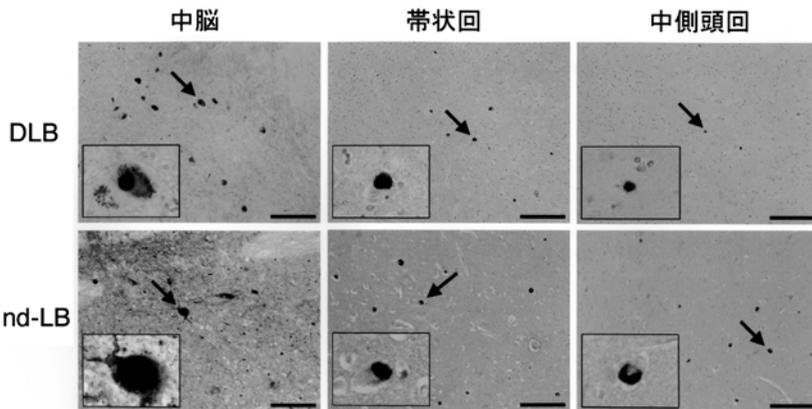
## 2. 結果

29名が臨床的に明らかな認知症を示した。LB病理所見を102人のうち23人(22.5%)に認め、認知症者29人中では12人(41.4%)、非認知症者73人中では11人(15.1%)であった(表3)。LB病理所見の出現率は加齢に伴い上昇し、特にDLBは70歳代から90歳代の間に7.1%から21.7%へと直線的に有病率が上昇した(図1)。高度なATD病理所見を102人中17人(16.7%)、認知症者29人中14人(48.3%)に認めた。非認知症者でLBsを認めた症例の多くは脳幹型であり、DLB症例の大部分は辺縁型・新皮質型であった(表4)。少数例ではあるが非認知症者の中に脳幹のみならず大脳新皮質にも広範にLBsを認める症例が存在した(図2)。LB病理所見陽性者ではATD病理所見が高度な場合、軽度なものに比べ有意にLB scoreが上昇していた(図3)。ATD所見を伴うDLB群(DLB/ATD)と伴わないDLB群(pure DLB)では、認知症発症年齢、死亡年齢に有意差を認めないものの、認知症罹患期間

表4 レビー小体陽性例の臨床病理情報

	n	(男性/女性)	認知症発症年齢(歳)	死亡年齢(歳)	認知症罹患期間(年)	脳重量(g)	LB score
nd-LB	11	(5/6)		84.5 ± 6.9		1199.5 ± 96.2	1 (0-10)
脳幹型	8	(5/3)		84.5 ± 8.2		1215.0 ± 77.9	0.5 (0-2)
新皮質型	3	(0/3)		84.3 ± 2.1		1158.3 ± 146.8	10 (8-10)
DLB	12	(3/9)	82.2 ± 9.5	88.2 ± 8.2	5.8 ± 5.1	1149.6 ± 128.8	6 (1-10)
脳幹型	2	(1/1)	86.5 ± 7.8	91.0 ± 11.3	4.4 ± 3.6	1195.0 ± 233.3	1 (0-2)
辺縁型	5	(2/3)	83.4 ± 10.3	87.6 ± 9.9	4.2 ± 4.6	1203.0 ± 109.0	5 (3-6)
新皮質型	5	(0/5)	79.2 ± 10.2	87.6 ± 6.9	8.0 ± 6.0	1078.0 ± 95.8	8 (8-10)

nd-LB: 非認知症でレビー小体陽性例、DLB: レビー小体型認知症。年齢・期間・脳重量はmean ± SDで記す。LB scoreはmedian (range)で記す。



DLB: レビー小体型認知症例、nd-LB: 非認知症かつレビー小体陽性例、Bars = 100µm.

図2 DLBとnd-LBでの中脳、帯状回、中側頭回のLBs(α-synucleinの免疫組織化学染色)。矢印が指すLBを左下に拡大して示す。上段、DLB症例。79歳、女性。誤嚥性肺炎のため死亡。脳総量は1010g。LBsは脳幹・大脳に広範に認められた(LB score: 8)。下段、nd-LB症例。85歳、女性。肺炎のため死亡。脳重量は1185g。LBsは脳幹にとどまらずに大脳にも広範囲に認められた(LB score: 10)。

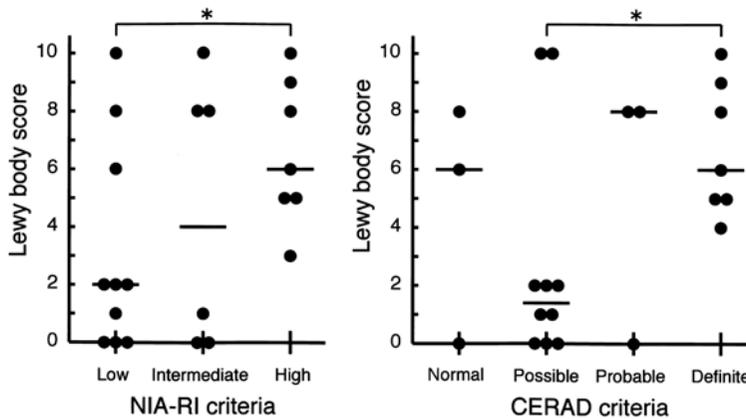


図3 ATD 病理所見と LB score の相関。LBs 陽性例において ATD 病理所見の程度を NIA criteria と CERAD criteria にて評価し、LB score をプロットした。横線は中央値を示す。(\*  $p < 0.05$  (Mann-Whitney  $U$ -test))

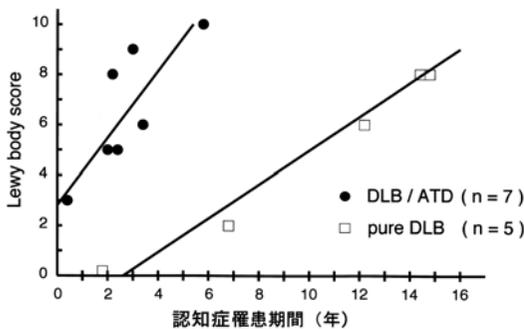


図4 DLB 症例での認知症罹患期間と LB score の相関。各 DLB 症例で認知症発症から死亡までの期間 (認知症罹患期間) と LB score をプロットした。DLB/ATD 群と pure DLB 群の間に認知症発症年齢に有意差はない ( $t$ -test:  $p = 0.29$ )。DLB/ATD 群、pure DLB 群の双方において認知症罹患期間と LB score の間に有意な相関関係を認めた (Spearman's rank correlation test:  $p < 0.05$ )。

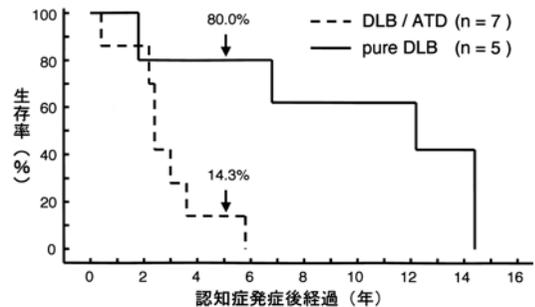


図5 DLB 症例での累積生存率。DLB/ATD 群と pure DLB 群の生存曲線を Kaplan-Meier 法にて図示した。両群の認知症発症年齢に有意差は認めなかった。両群の生存曲線間に有意差を認め (logrank test:  $p < 0.05$ )、5 年生存率は pure DLB 群が 80.0% であるのに対し、DLB/ATD 群では 14.3% であった。

に関しては DLB/ATD が pure DLB よりも有意に短かった (表3)。また DLB/ATD は pure DLB に比し短期間に LB score の上昇を示した (図4)。さらに DLB/ATD は pure DLB に比し認知症発症後の累積生存率の低下を認め、5 年生存率は pure DLB が 80.0% であるのに対し DLB/ATD では 14.3% であった (図5)。

### 3. 考察

LB 病理所見の陽性率を正確に評価するために一般住民を対象にすることが重要である。しかし、これまでの報告は主に病院や施設入所者を対象としてきた。今回我々は高い剖検率を保持する

一般住民集団にし、LBs を特異的に染色する抗  $\alpha$ -synuclein 抗体を使用して LB 病理所見を定量的に評価した。そのためこれまでの報告に比べ症例数は少ないものの、より正しく出現率を評価していると考えられる。LB 病理所見の出現率は ATD 病理所見の出現率とほぼ同程度であった。LB 病理所見の出現率は加齢と共に増加していた。両病理所見の関係は依然不明確であるが、今回の結果では、ATD 病理所見が高度であれば軽度の場合に比し、短期間に LB score が上昇し、生存率も低下するという強い相関関係を認めた。このことは加齢とともに ATD 病理所見の出現が LB 病理所見の進展に強く関わっていることを示唆している。

おわりに

一般住民での LB 病理所見の出現頻度に関して述べた。また加齢と重度のATD病理所見の存在が LB 病理所見の進展に影響している可能性を指摘した。今回、認知症の原因として DLB が最も多かったが、研究対象内の認知症者が 29 人と少なかつたため、認知症の原因として何が最も頻度が高いのか結論を出すには早急と思われる。しかしながら DLB は認知症の原因としてこれまで報告されている以上に高頻度で存在している可能性がある。現在、1986年以降の認知症連続剖検例を検討し、対象を拡大して検討している最中である。

文献

- 1) Gibb WR, Less AJ: The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 745-752, 1988
- 2) Perry RH, Irving D, Tomlinson BE: Lewy body prevalence in the aging brain: relationship to neuropsychiatric disorders, Alzheimer-type pathology and catecholaminergic nuclei. *J Neurol Sci* 100: 223-233, 1990
- 3) Ince PG, McArthur FK, Bjertness E, et al: Neuropathological diagnosis in elderly patients in Oslo: Alzheimer's disease, Lewy body disease, vascular lesions. *Dementia* 6: 162-168, 1995
- 4) Lindboe CF, Hansen HB: The frequency of Lewy bodies in a consecutive autopsy series. *Clin Neuropathol* 17: 204-209, 1998
- 5) Haroutunian V, Serby M, Purohit DP, et al: Contribution of Lewy body inclusions to dementia in patients with and without Alzheimer disease neuropathological conditions. *Arch Neurol* 57: 1145-1150, 2000
- 6) Hamilton RL: Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using  $\alpha$ -synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 10: 378-394, 2000
- 7) Kosaka K, Iseki E: Clinicopathological studies on diffuse Lewy body disease. *Neuropathology* 20: 1-7, 2000
- 8) Parkkinen L, Soininen H, Laakso M, et al:  $\alpha$ -Synuclein pathology is highly dependent on the case selection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 27: 314-325, 2001
- 9) Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 357: 169-75, 2001
- 10) Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N, et al: Subtype analysis of neuropathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric hospital. *J Neurol Sci* 196: 63-69, 2002
- 11) Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, et al: Clinical and quantitative pathological correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 53: 1284-1291, 1999
- 12) Ince PG, Perry EK, Morris CM: Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome? *Brain Pathol* 8: 299-324, 1998
- 13) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB); report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113-1124, 1996
- 14) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd Edition, revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987
- 15) 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* 41: 479-486, 1991
- 16) Anonymous: Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The national institute on aging, and Reagan institute working group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18: S1-S2, 1987

- 17) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al:  
Vasculat dementia: diagnostic criteria for research  
studies. Report of the NINDS-AIREN Interna-  
tional Workshop. Neurology 43: 250-260, 1993

この論文は、平成15年7月26日(土) 第17回老年期  
痴呆研究会（中央）で発表された内容です。