

Lewy Body Formation on the View of Neuropathological Finding in Aging Process

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8014

老化現象における神経病理学的指標としての レビー小体に関する研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任: 岡田 晃教授)

藤 井 俊 一

(昭和63年1月27日受付)

レビー小体は神経細胞内にみられるエオジン好性で硝子様の均質に染まる封入体であり、パーキンソン病やレビー小体病の神経病理学的特徴の一つである。しかし、正常老人の脳幹にも少数ではあるが出現することが知られており、一部にはレビー小体は中枢神経系の老化現象の一つとして考えられている。しかしながら、レビー小体の出現における意味付けは未だ明確になされていないのが実状であり、今回著者は精神神経学的臨床症状および神経病理学的にも正常な40歳以上の123例の剖検脳についてレビー小体の出現頻度を検索した。レビー小体と同様にアルツハイマー神経原線維変化の好発部位である迷走神経背側核・青斑核・上中心核・黒質・背側縫線核・マイネルト核・側頭回皮質・島回皮質において、ヘマトキシリン・エオジン染色およびBodian染色を用いて検鏡した。その結果レビー小体の出現頻度は年齢とともに増加傾向がみられ、加齢との間に相関を呈した。また、各部位における年齢との相関関係が青斑核、背側縫線核、迷走神経背側核において認められたが、年齢とともに増加する傾向はアルツハイマー神経原線維変化ほど強いものではなかった。以上より、すでに指摘されているアルツハイマー神経原線維変化と同様にレビー小体の出現は中枢神経系の老化現象の指標として意義を有することが示唆された。

Key words Lewy body, aging process, neuropathological finding

パーキンソン病 (Parkinson's Disease, PD) の神経病理学的所見で最も特徴的なものはレビー小体¹⁾ (Lewy Body, LB) 出現であり、多数のLBの出現は本疾患の病理学的診断において欠かせない重要な所見でもある。1817年 James Parkinson²⁾が "An Assay on the Shaking Palsy" という小冊子に神経系の代表的な変性疾患であるPDの臨床像を最初に記載したが、その神経病理学的特徴は Parkinson の報告以来、実に約一世紀半後の Greenfield ら³⁾の、また Bethlem ら⁴⁾の論文において明らかにされたのである⁵⁾。ところで、PDの診断の上で重要な神経病理学的所見であるLBの最初の記載は1912年に Lewy⁶⁾によってなされた⁸⁾。彼はPDの剖検脳の迷走神経背側核 dorsal vagal nucleus や淡蒼球の腹側部にある無名質 substantia innominata (これはマイネルト基底核 nucleus basalis of Meynert の一部である) において、特有な神経細胞内の封入体を記載し、それが後に Trétiak-

off⁹⁾によってLBと名付けられた。LBは一般に円形または楕円形の神経細胞胞体内、およびその突起内の封入体であり、基本構造はエオジンで赤く均質に染まる核 (core) とそれを取り囲む明るい暈 (halo) とから成り (図1)、時には一つの神経細胞の胞体内に複数見られることもある。このLBは中枢神経系のどこにでも出現するというわけではなく、一定の好発部位が知られている。すなわちPDでは視床下部の外側核や後核、無名質、黒質、背側縫線核、上中心核、青斑核、網様体核、迷走神経背側核などの間脳・脳幹の諸核にLBが好発する⁸⁾¹⁰⁾。

以前には大脳皮質ではLBはあまり出現しないとされていたが、小阪ら¹¹⁾¹²⁾を中心とした研究者たちが大脳皮質にもLBがしばしば出現することを指摘した。そして小阪ら¹³⁾¹⁴⁾は主として初老期・老年期に発症し、パーキンソン症状や種々の程度の知的能力の低下を主症状とし、中枢神経系の広範囲に多数のLB出現をみ

Abbreviations: ATD, Alzheimer type dementia; LB, Lewy body; NFT, neurofibrillary tangle; PD, Parkinson's Disease.

るものを Lewy 小体病 (Lewy body disease) と総称し、主としてパーキンソン症状が前景に立ち、間脳・脳幹の諸核に多数の LB が出現する PD を脳幹型 Lewy 小体病 (brain stem type of Lewy body disease) とし、一方進行性痴呆が前景に立ち、間脳・脳幹のほか大脳皮質にも広範に多くの LB の出現をみるものをび漫性 Lewy 小体病 (diffuse Lewy body disease) と呼んだ。しかし、Lewy 小体病以外の神経疾患でも、上記の部位に少数の LB が出現することが知られているとともに、精神神経学的に問題のない初老期・老年期の正常者にも少数の LB がみられることもある。この LB を老人斑、アルツハイマー神経原線維変化 (neurofibrillary tangle, NFT)、軸索ジストロフィー、スフェロイド、トルペード、粒空胞変性、平野小体などとともに中枢神経系の老化現象の一つとして指摘する研究者も少なくない¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、LB の本態については現在なお不明であり、まして LB が本当に中枢神経系の老化現象であるかさえも明らかにされていない。またこれまでに、正常例における LB の出現状況についての詳細な報告はみられない。そこで今回、著者は臨床的にパーキンソニズムや痴呆などの中枢神経系の症状がなく、病理学的検索でも中枢神経系に何ら問題のない初老期・老年期の合計 123 例の剖検例で LB の好発部位での出現状況について検索した。その際、中枢神経系の老化現象と密接に関連することが知られている NFT¹⁸⁾¹⁹⁾の検索も同時に行い、LB と加齢現象における関連性を検討したので報告する。

対象および方法

東京都精神医学総合研究所神経病理研究室、浴風会病院病理部門、順天堂大学精神科神経病理研究室に保存されている剖検例の中から、生前において臨床上精神神経学的に問題がなく、しかも神経病理学的にも目立った変化のない症例 (以下、正常例と呼ぶ) 123 例を検索の対象とした (表 1)。検索部位として LB の好発部位である迷走神経背側核、青斑核、上中心核、黒質、背側縫線核、Meynert 基底核と側頭回 (T₂~T₄) および島回の皮質の合計 8 箇所を選択した。これらの部位の Hematoxylin & Eosin, Bodian の各染色標本を用いて LB の出現状況を調べたが、同一胞体内に複数の LB が出現した場合には一個として数えた。また上記の 8 箇所内のいずれかに一個の LB が出現した場合も LB 出現症例として取り扱った。また LB を数えるにあたって、神経細胞胞体内 LB (intracytoplasmic Lewy body¹¹⁾) および神経突起内 LB (intra neuritic Lewy body¹¹⁾) の両者を数え、しかも浜田ら²⁰⁾の LB 生

Table 1. Age distribution of the total 123 cases

Age (y. o.)	No. of Patients
40 ~ 49	5
50 ~ 59	26
60 ~ 69	28
70 ~ 79	35
80 ~ 89	18
90 ~ 99	11
Total	123

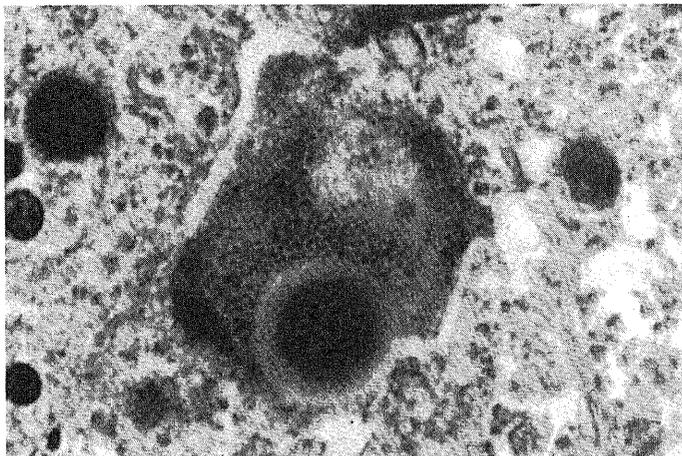


Fig. 1. A Lewy body with a marked central core stained by haematoxylin & eosin.

成・衰退過程分類で2～3期のもののみを数えた。また大脳皮質でのLB (cerebral type of LB¹¹⁾) は脳幹のLB (brain stem type of LB¹¹⁾) と若干の違いがあることが知られている¹¹⁾が、ここでは両者を区別せずに取り扱った。一方、脳幹・間脳におけるNFTとLBの好発部位には一致するところが多いので、LBと同じ部位についてNFTの出現頻度も調べ、LBとNFT両者の出現頻度の関係を調べてみた。また加齢現象とより密接な関係が指摘されているNFTの好発部位である海馬・海馬傍回を含めた全脳でのNFTの出現とLBの出現との関連性も同時に調べた。なおNFTについては、火炎状 (flame-shaped type²¹⁾) のものと渦巻き状 (globose-shaped type²¹⁾) のものの両方を数えた。

また年齢と出現頻度との間の関連性はスピヤマンの順位相関係数 (r_s) を算出し検討した。

成 績

I. LBの出現頻度

1. 前記8箇所のいずれかの部位で検出されたLB (+)症例の年齢別出現頻度をみると、図2にみられるように、LBは50歳代から出現し、年齢とともに出現頻度が増加し、LBの出現率と年齢の間に有意な相関関係が認められた ($r_s=0.943$, $p<0.05$)。

2. 各部位における検索総例数に対するLB出現頻度は表2に示したように、迷走神経背側核 (検索できた82例に対して17例に出現, 21%), 青斑核 (同94例

に対して17例に出現, 18%), 黒質 (同95例に対して16例に出現, 17%), 背側縫線核 (同86例に対して13例に出現, 15%), 上中心核 (同94例に対して14例に出現, 15%)の順にLBの出現率は低下するが、全体として大差はみられない。一方、マイネルト核 (同113例に対して9例に出現, 8%), 島回皮質 (同120例に対して4例に出現, 3%), 側頭回皮質 (同113例に対して3例に出現, 3%)ではLBの出現は低かった。それに対して、検索した全部位のいずれかにLBの出現が認められた症例をLB (+)症例とした。このLB (+)

Table 2. Frequency of Lewy bodies in each anatomical brain area

Brain Area	Frequency (%)	
	A1*	B2*
Dorsal vagal nucleus	21	68
Locus ceruleus	18	81
Dorsal raphe nucleus	15	54
Substantia nigra	17	70
Superior central nucleus	15	58
Basal nucleus of Meynert	8	41
Temporal cortex	3	13
Insular cortex	3	17

¹*, (number of Lewy body positive cases)/(total cases under research);

²*, (number of Lewy body positive cases)/(number of cases in which the Lewy body could be detected at least in one area of brain).

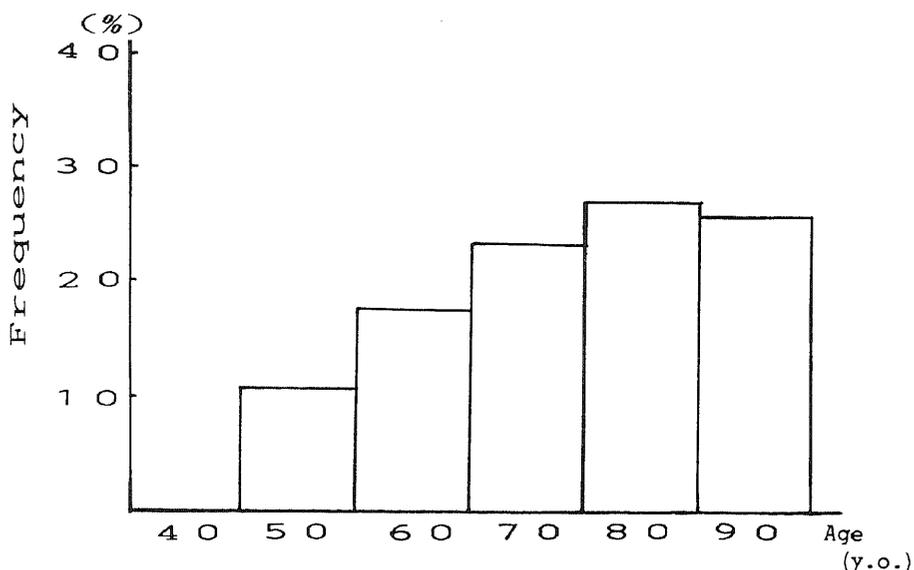


Fig. 2. Lewy body formative frequency in all brain areas in relation to age. ($r_s=0.943$, $p<0.05$).

症例に対する各部位における LB 出現頻度をみると、青斑核 (81%)、黒質 (70%)、迷走神経背側核 (68%) で LB の出現率が高く、上中心核 (58%)、背側縫線核 (54%)、マイネルト核 (41%) の順に低くなり、島回皮質 (17%)、側頭回皮質 (13%) では著しく低く、好発部位といわれている部位の間でもかなりの差が認

められた。

3. 各部位別に年齢と LB 出現頻度との関係を図 3 から図 10 に示した。40 歳代の総ての症例において、検索した 8 部位には LB を認めなかった。前記した脳幹の 5 つの核のうちで、年齢の増加と LB 出現率の間に有意の正の相関が認められたのは、青斑核のみ ($r_s =$

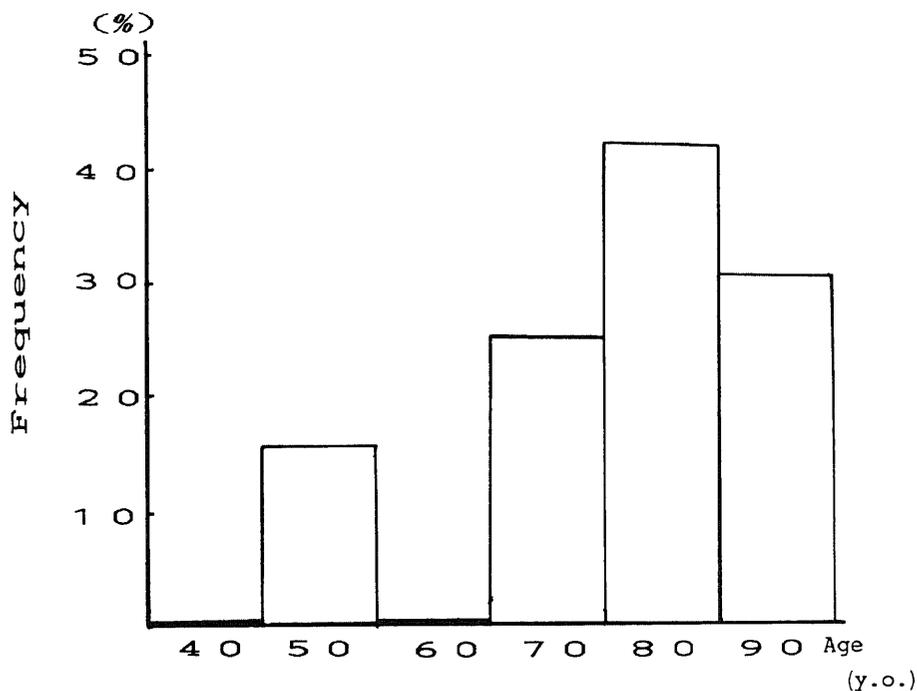


Fig. 3. Lewy body formative frequency at the dorsal vagal nucleus in relation to age. ($r_s = 0.886$, $p < 0.1$).

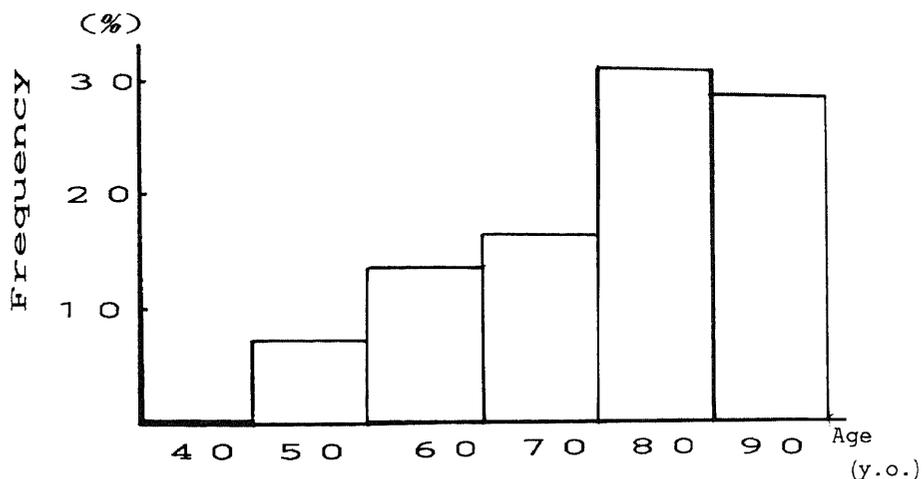


Fig. 4. Lewy body formative frequency at the locus ceruleus in relation to age. ($r_s = 0.943$, $p < 0.05$).

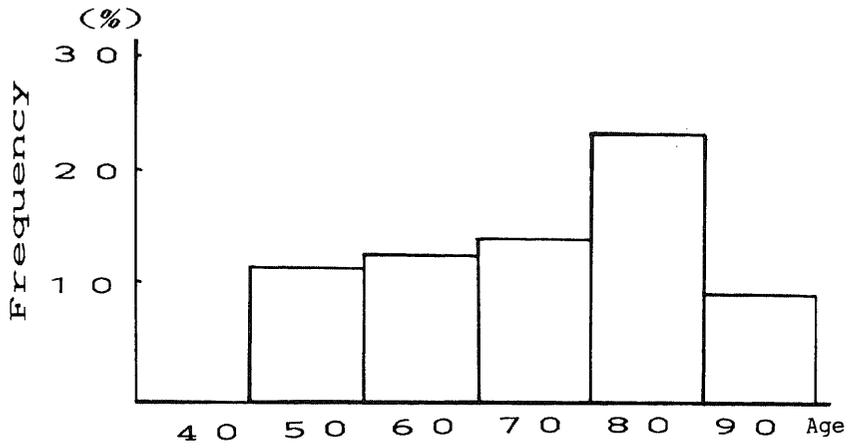


Fig. 5. Lewy body formative frequency at the superior central nucleus in relation to age.

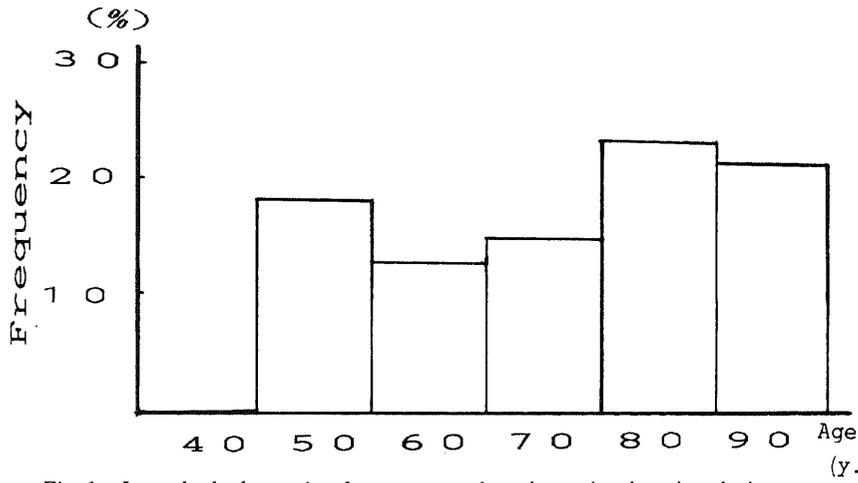


Fig. 6. Lewy body formative frequency at the substantia nigra in relation to age.

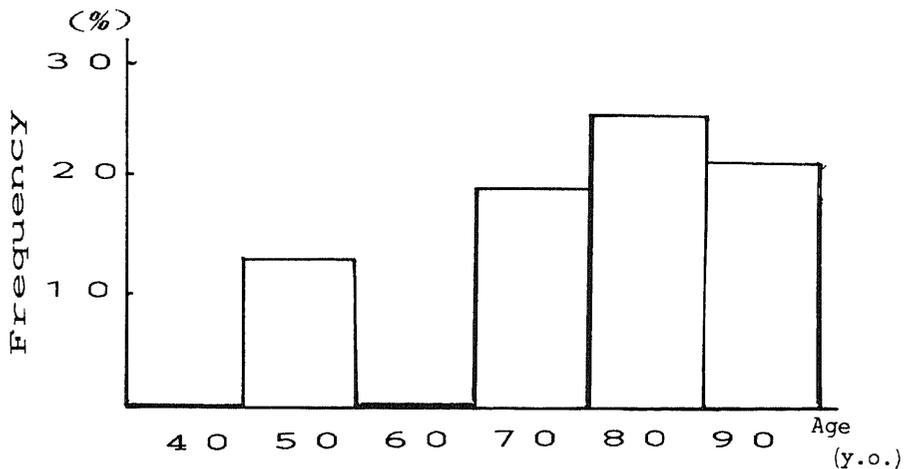


Fig. 7. Lewy body formative frequency at the dorsal raphe nucleus in relation to age. ($r_s=0.886$, $p<0.1$).

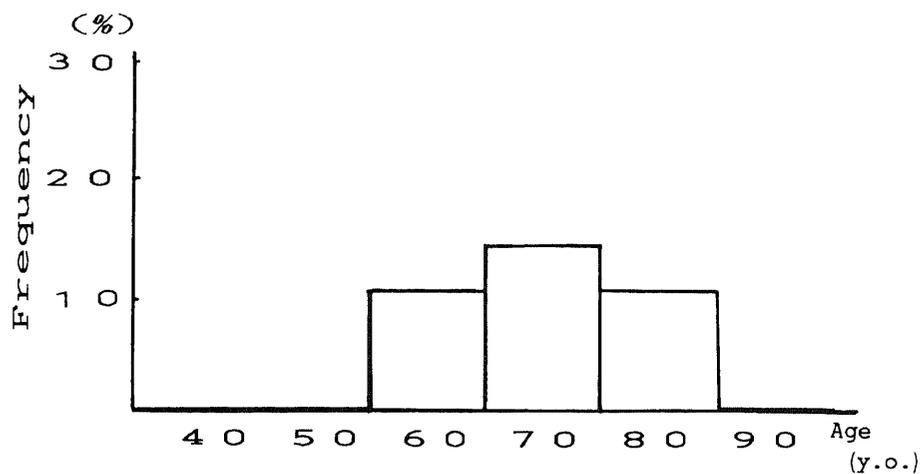


Fig. 8. Lewy body formative frequency at the basal nucleus of Meynert in relation to age.

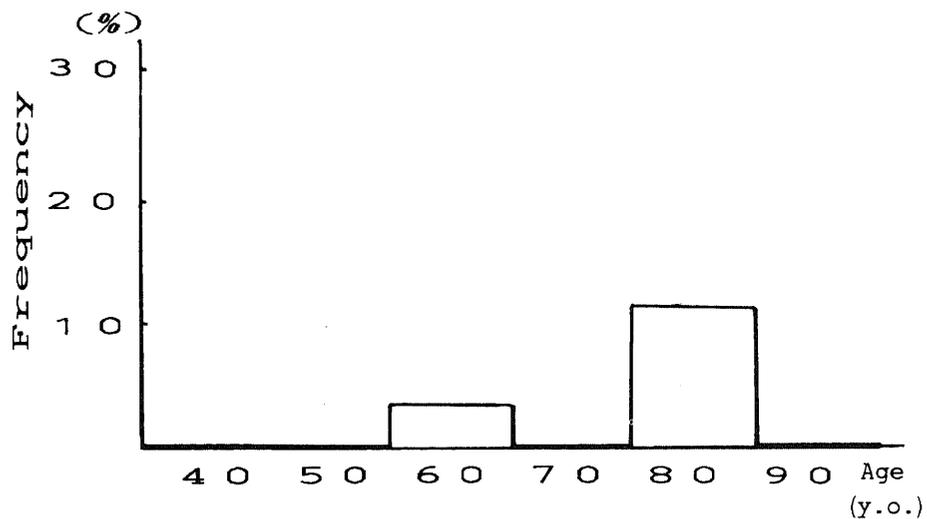


Fig. 9. Lewy body formative frequency at the temporal cortex in relation to age.

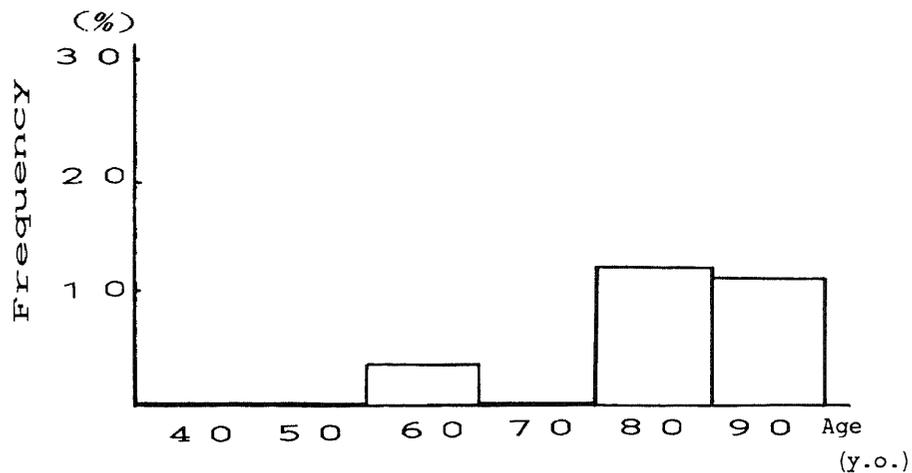


Fig. 10. Lewy body formative frequency at the insular cortex in relation to age.

0.943, $p < 0.05$)であった。また、背側縫線核および迷走神経背側核では年齢の増加とLB出現率の間には相関する傾向が認められた ($r_s = 0.886, p < 0.1$)。上中心核、黒質において特記すべき相関関係は認められなかった。マイネルト核、側頭回皮質および島回皮質では全年齢にわたってLB出現頻度は脳幹の諸核でのLB出現頻度に比べ低く、また年齢との関連も認められなかった。

II. NFTの出現頻度

年齢別にみたNFTの出現頻度は図11の通りであり、それぞれの年齢でLBの出現頻度に比べて明らかにNFTの出現頻度は高い。しかも50歳代以上ではその出現頻度は加齢とともに明らかに増加しており、年齢とNFT出現率の間には有意な相関が認められた ($r_s = 0.943, p < 0.05$)。しかも70歳代以上の出現頻度はLB出現より非常に高率に認められた。

III. NFTの出現とLBの出現との関係

1. 大脳皮質、間脳、脳幹でNFTが検出された群〔NFT (+)群〕と検出されなかった群〔NFT (-)群〕に分けて、LBの出現状況を調べた(図12)。NFT (-)群では加齢とLB出現率との間に有意な相関関係が認められ ($r_s = 0.943, p < 0.05$)、また70歳以上での

出現率がより高率に認められた。一方、NFT (+)群ではLBの出現率が加齢とともにむしろ減少し、特記すべき関連性は認められなかった。

2. 脳幹の諸核とマイネルト核で同様にNFT (+)群とNFT (-)群に分けてLBの出現状況を見てみると、前記IIIの1.とほぼ同じ傾向が認められた(図13) ($r_s = 0.943, p < 0.05$)。

3. 検索した全体の症例をLB (-)NFT (-)群、LB (-)NFT (+)群、LB (+)NFT (-)群、LB (+)NFT (+)群の4群に分けて各群の出現頻度を図14に示した。LB (+)NFT (-)群とLB (+)NFT (+)群とはほぼ類似した関係を示し、その絶対数は少ないのではあるが、概ね加齢とともに出現頻度が高くなる傾向がみられた。これに対して、LB (-)NFT (-)群は明らかに年齢とともに出現頻度は減少し、LB (-)NFT (+)群はその逆に年齢とともに出現頻度が著しく高くなることが観察された。

考 察

PDについては、James Parkinson³⁾が1817年に臨床上の詳細な特徴を紹介し、その半世紀後の1868年にCharcotがそれをPDと名付け、それ以降PDという

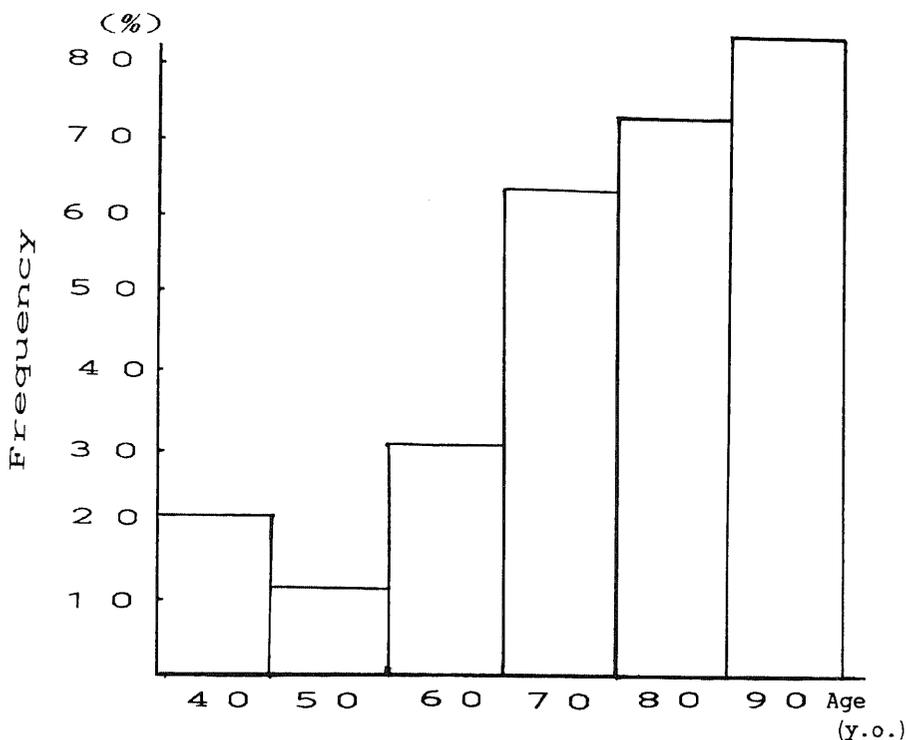


Fig. 11. Neurofibrillary tangle formative frequency in relation to age. ($r_s = 0.943, p < 0.05$).

名称が使用されるようになった。そのPDの神経病理学的研究の歴史のなかでまず最初に注目されるのは、1912年のLewyの報告⁷⁾であり、それがLBについての最初の報告である。しかしながら、Lewyはその小体をLaforaの記載した神経細胞内アミロイド小体(現在のLafora小体)と同等のものとして取り扱った。その翌年(1913)にLafora²²⁾はLewyの報告した小体をPD症例の動眼神経核の神経細胞内に見出し、それをヒアリン小体(cuerpos hialinos, hyaline bodies)と名付けLafora小体とは別のものであることを指摘した¹⁾。その後、Trétiakoff⁹⁾がPDの症例の病理像を記載した際に、この小体をLewy小体(corps de Lewy)と名付け、それ以降広くLBという名称が使われるようになった¹⁾。また、Greenfieldら⁴⁾やBethlemら⁵⁾はLBの組織化学的特徴について記載し、各種染色法の特性よりLBの核coreが蛋白質からなることを指摘した。その後、大浜ら¹⁰⁾、そして小阪ら^{11)~14)}の詳細なPDやLewy小体病の症例におけるLBの好発部位についての報告がみられる。大浜らはLBとモノアミン含有神経細胞との関係を指摘し、またWatanabe

ら²³⁾はLBの電顕による研究により生成早期のLBの外側部にカテコールアミンを含む小胞があることを報告しているが、小阪らはLBがモノアミンニューロンよりアセチルコリン系とより密な関係があることを強調した。その他LBについては、Duffyら²⁴⁾またRoyら²⁵⁾による超微形態学的研究、Goldmannら²⁶⁾また中島ら²⁷⁾による免疫組織化学的研究など数多くの報告があるが、LBの本態については依然として不明である。前述したように、LBは神経細胞のより病的な老化現象の一つとして考えられてきたが、これについての論拠となる研究も十分とは言えない現状である。また著者の調べた限りでは、PDやLewy小体病に限定しない多数の剖検脳におけるLB検索報告は、後述するようにLipkin²⁸⁾、Woodard²⁹⁾およびForno³⁰⁾の報告にみられるのみであり、正常例でのLBの出現と各好発部位のLBの出現状況についての系統的な検索は今回の筆者の研究報告が初めてである。今回の著者の研究から、従来より好発部位とされる中枢神経系内8箇所全部におけるLBの出現率は年齢とともに増加していたこと、部位別にLBの出現率を検索したところ、脳

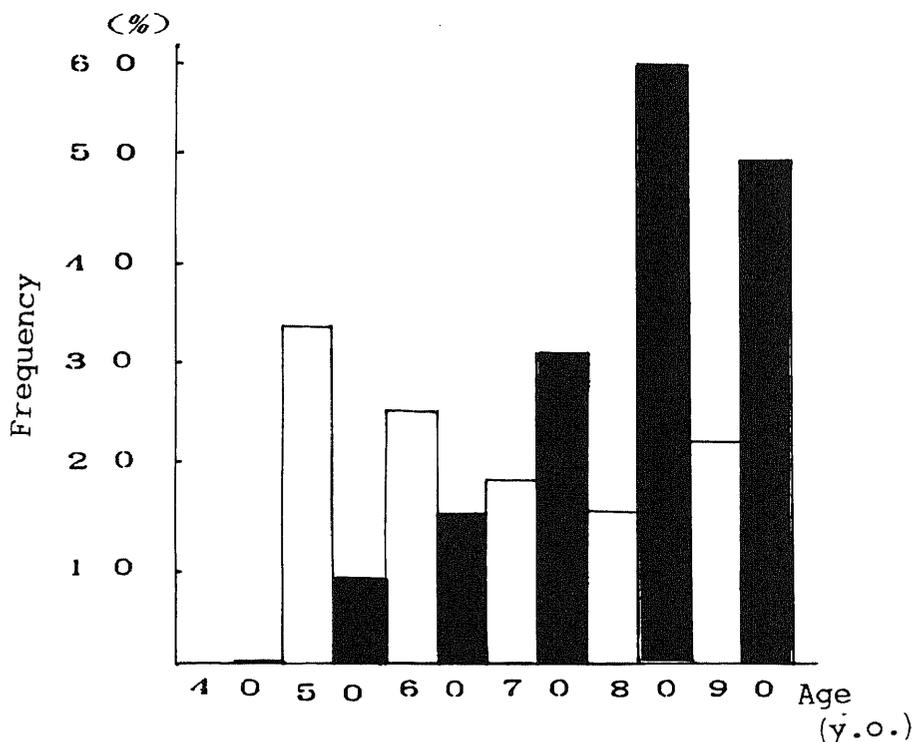


Fig. 12. Lewy body formative frequency of the neurofibrillary tangle (NFT) positive group and NFT negative group in all brain areas. ($r_s=0.943$, $p<0.05$ for NFT negative group). □, NFT positive cases; ■, NFT negative cases.

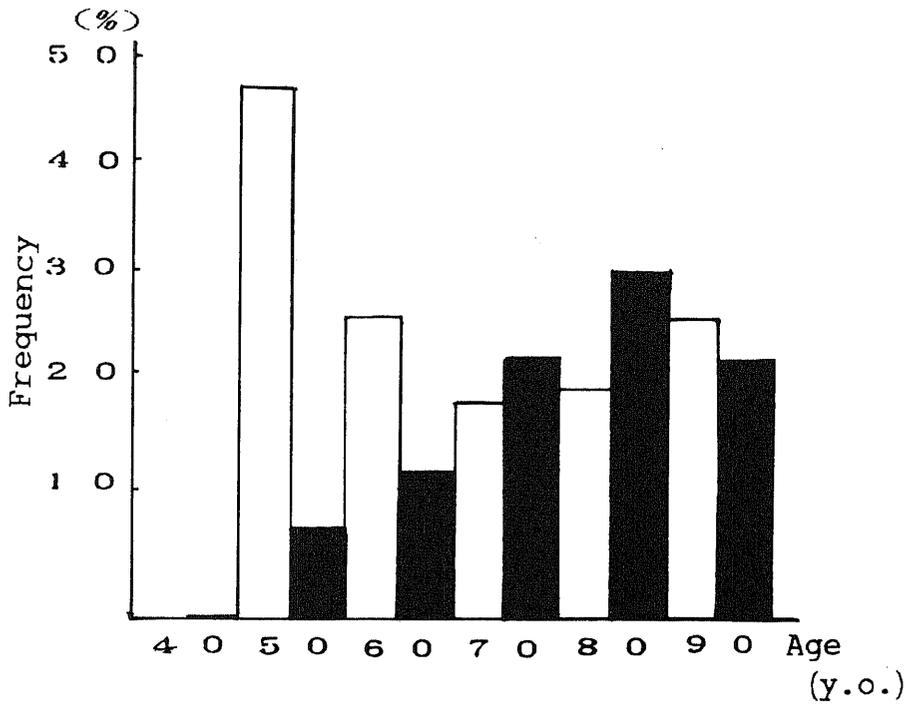


Fig. 13. Lewy body formative frequency of the neurofibrillary tangle (NFT) positive group and NFT negative group in the brain stem and the basal nucleus of Meynert. ($r_s=0.943$, $p<0.05$ for NFT negative group). □, NFT positive cases; ■, NFT negative cases.

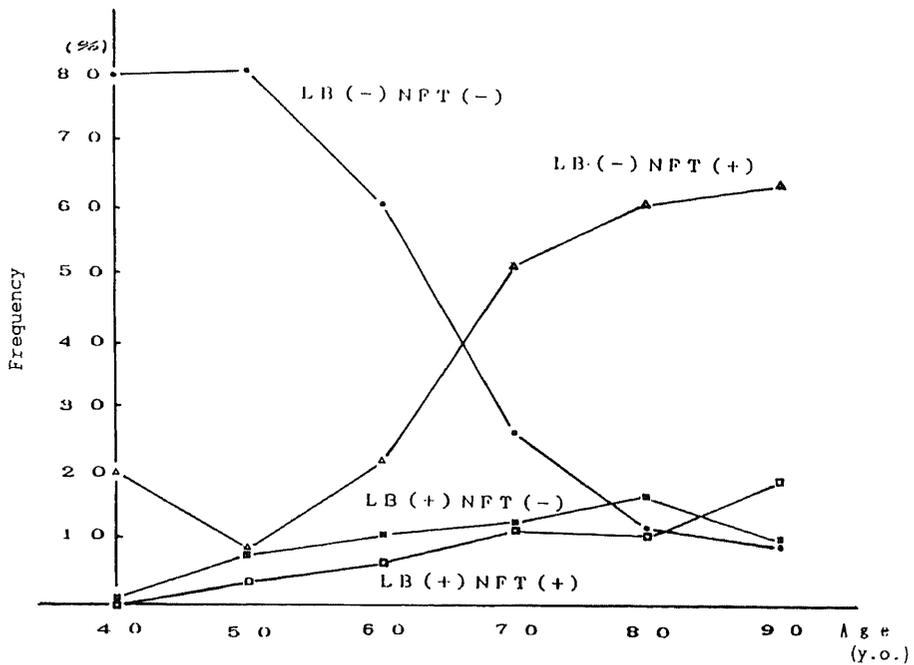


Fig. 14. The relationship between Lewy body and neurofibrillary tangle formation.

幹の好発部位のうちで年齢と出現率との間に有意な正相関の認められたのは青斑核のみであり、相関傾向の認められたのが背側縫線核および迷走神経背側核の2部位であったこと、NFTの出現率も加齢とともに増加する傾向があるが、それはLBの出現率よりもはるかに高く、NFTの出現の有無によるLB出現率をみると、NFT(-)群ではより明瞭に加齢との相関がみられるが、NFT(+)群ではその関係は明らかではないことなどが指摘された。

以上より、LBの出現率は年齢との間に有意な相関が認められ、また部位別に観察すると脳幹の諸核とくに、青斑核・背側縫線核・迷走神経背側核におけるLBの出現率にも有意な相関関係が認められ、これまで知られているNFTの場合ほどではないにしても、LBの出現は脳の老化過程を反映する重要な指標となりうるものと考えられる。ところで、Lipkin²⁸⁾はパーキンソニズムについての研究のなかで、対照例として使用したパーキンソン症状のない206例の黒質においてLBが4.9%の症例にみられたことを報告している。また、Woodard²⁹⁾は精神病院での400例の剖検例を対象に検索したところ、LBが精神症状の既往歴のある症例で6.7%にみられることを報告した。また彼は脳幹でのLBの出現状況を検索して、LBの臨床的・病理学的特異性をみつけようと試みた。その結果、60歳以前に死亡した172例でLBはみられなかったが、61~90歳で死亡した群ではLBが一律に出現すること、50歳代以降に発症したアルツハイマー型痴呆(Alzheimer type dementia, ATD) 96例では10.4%に、機能的な精神病51例では27.5%に出現するのに対して、ATD以外の器質性精神病77例では全く出現しないこと、LBの出現したATDの11症例中9例で経過早期に記憶障害が出現し、LBの出現した機能的な精神病の16症例中13例でパノイアや感情障害が最初に出現し、易刺激性や凶暴性など精神不穏状態のため介護の面でいろいろと問題がみられることより、彼はLBの出現の有無は単なる加齢によるものではなく、特異的臨床像と関連性があるのではないかと述べている。またForno³⁰⁾は、21例のPDとLB出現をみた非PD群(例えば、脳血管性疾患・心筋梗塞・悪性新生物など)の50例について検索を行い、LBは62歳以前にはみられないこと、LBの出現例ではPD群と非PD群の間で出現部位に違いがないこと、また非PD群でも黒質の神経細胞の脱落が軽微ではあるがみられ、そのような症例の22%にパーキンソニズムの部分症状がみられたことより、彼は非PD群のLB出現例をPDの前段階と考えた。はじめに述べたように、PDを含むLewy小体病では、多数のLBの出現がその病理学的

特徴であるが、しかしForno³⁰⁾は老人脳における少数のLBの出現例をそのままPDの発症以前の症例として一括し、LB出現自体を神経病理学上の病的所見として一元的に取り扱っており、その点で問題があると思われる。著者は今回の研究で得られた知見より、生前において精神神経学的に全く正常であった40歳以上の中枢神経系における少数のLBの出現は、神経病理学の面で生理的老化現象の一つの指標と考えるが、それは多数のLBが出現するLewy小体病で、老人斑やNFTなどのいわゆる老人性変化が同時に起こりやすいという報告¹³⁾³¹⁾によっても支持されるものと考えられる。しかし今回の筆者の検索からは、LBとNFTの出現において相互の密接な相関関係が認められなかったことより、生理的老化現象の一つとしてすでに明確に意義付けられているNFTとは、生成過程で差異があるものと考えられる。この点について、より明確な事象を得るためLBの出現個数を、さらにNFTや老人斑との関係を含めた多角的検討も今後必要であると考えられる。そこで、今後はLBの量的検討を行うとともにNFTと同様に老人斑との関係も検討する必要がある。また老人斑を含めたNFTにおける病的老化現象の究極の形であるATDとLBの究極の形であるレビー小体病とにおける関連性についても検索する必要がある。これらの研究検討を行うことから、LBの実体におけるより明確な究明解析の糸口がみつかるものと考えられる。

結 論

精神神経学的に問題なく、神経病理学的に目立った変化のない症例123例を対象とし、Lewy body (LB)とNeurofibrillary tangle (NFT)との年齢別出現頻度を好発部位とされている迷走神経背側核・青斑核・上中心核・背側縫線核・黒質・マイネルト基底核・側頭回皮質・島回の8箇所を検討し、次のような結果を得た。

1. 脳の好発部位全体を一括してLBの出現頻度を観察してみると、LBは50歳代から出現し、LBの出現率と年齢の間に有意な相関関係が認められた($r_s = 0.943$, $p < 0.05$).

2. 脳の好発部位それぞれにおいて観察すると、各部位での検索総例数に対するLB出現頻度は、脳幹において迷走神経背側核(21%)、青斑核(18%)、黒質(17%)、背側縫線核(15%)、上中心核(15%)の順に低くなり、マイネルト核(8%)、島回皮質・側頭回皮質(ともに3%)ではLBの出現頻度は低かった。一方検索した好発部位8箇所のいずれかにLB出現を認められた場合をLB(+)症例として、そのLB(+)症例の

総数に対する部位別のLB(+)症例数の割合を求め、各部位間におけるLB(+)症例の発生頻度を検討すると、青斑核(81%)、黒質(70%)、迷走神経背側核(68%)で高く、島回皮質(17%)、側頭回皮質(13%)で低くなり、LBの好発部位とされている各部位の間でもかなりの差が認められた。

3. 各部位別に年齢とLB出現頻度との関係をみると、40歳代の総ての症例では検索した8部位にはLBを認めず、50歳以上の脳幹の5つの核のうちで、年齢の増加とLB出現率の間に有意の正の相関が認められたのは、青斑核のみ($r_s=0.943$, $p<0.05$)であった。また、背側縫線核および迷走神経背側核では年齢の増加とLB出現率の間には相関する傾向が認められた(両者とも $r_s=0.886$, $p<0.1$)。上中心核および黒質において特記すべき相関関係は認められなかった。

4. NFTの出現頻度はLBに比べて明らかに高く、年齢とNFT出現頻度との間に有意な相関を示した($r_s=0.943$, $p<0.05$)。しかも70歳代以上の出現頻度はLBより非常に高率に認められた。

5. 大脳皮質、間脳、脳幹のいずれかにNFTが検出された群(NFT(+)群)と検出されなかった群(NFT(-)群)で分けてLBの出現状況を検討したところ、NFT(-)群では加齢とLB出現頻度との間に有意な相関関係が認められた($r_s=0.943$, $p<0.05$)が、NFT(+)群では特記すべき関連性は認められなかった。

6. 脳幹の諸核とマイネルト核におけるNFT(+)群とNFT(-)群でLBの出現状況と年齢との関係をみてみると、前記5. とほぼ同じ傾向が認められた($r_s=0.943$, $p<0.05$)。

7. 検索した全体の症例をLB(-)NFT(-)群、LB(-)NFT(+)群、LB(+)NFT(-)群、LB(+)NFT(+)群の4群に分けて各群の年齢別の出現頻度をみると、LB(+)NFT(-)群とLB(+)NFT(+)群はほぼ類似し、概ね加齢とともに出現頻度が高くなる傾向が認められた。これに対して、LB(-)NFT(-)群は明らかに年齢とともに出現頻度は減少し、LB(-)NFT(+)群はその逆に年齢とともに出現頻度が著しく高くなった。

謝 辞

本研究の遂行に対し終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師岡田晃教授に深く感謝致します。また御指導戴きました東京都精神医学総合研究所神経病理主任小阪憲司先生に深謝致します。研究に際して、貴重な組織標本を提供下さいました浴風会病院院長大友英一先生、順天堂大学医学部精神科飯塚礼二教授に、また技術面で援助して戴きました精神研加藤和輔、鬼頭つやこ、近藤ひろみ、羽賀千恵の諸氏に御礼申し上げます。

文 献

- 1) 小阪憲司: Bodyの神経病理(1) Lewy body. 神経内科, 24, 450-456 (1986).
- 2) 平野朝雄, 松井考嘉, 岩田 誠: カラーアトラス神経病理, 第1版, 79-91頁, 医学書院, 東京, 1980.
- 3) Parkinson, J.: An Essay on the Shaking Palsy. パーキンソン病の原著と全訳(豊倉康夫, 萬年徹, 高須俊明訳), 第1版, 1-159頁, 三共製薬, 東京, 1982.
- 4) Greenfield, J. G. & Bosanquet, F. D.: The brain-stem lesions in Parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 16, 213-226 (1953).
- 5) Bethlem, J. & Den Hartog Jager, W. A.: The incidence and characteristics of Lewy bodies in idiopathic agitans (Parkinson's disease). J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 23, 74-80 (1960).
- 6) 小阪憲司: パーキンソン病とその周辺. 病理と臨床, 3, 1072-1077 (1985).
- 7) Lewy, F. H.: Paralysis agitans. In Lewandowsky, M. (ed.), Handbuch der Neurologie, Vol. 3, 1st ed. p920-933, Springer, Berlin, 1912.
- 8) Lewy, F. H.: Zur Pathologischen Anatomie Paralysis Agitans. Dtsch. Z. Nervenheik., 50, 50-55 (1913).
- 9) Trétiakoff, C.: Contribution a l'etude de l'Anatomie pathologique du Locus Niger. These de Paris. 1919. (Greenfield, J. G. & Bosanquet, F. D.: The brain-stem lesions in Parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 16, 213-226 (1953). より引用)
- 10) Ohama, E. & Ikuta, F.: Parkinson's disease. Distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. Acta. neuropath. (Berl.), 34, 311-319 (1976).
- 11) Kosaka, K.: Lewy bodies in cerebral cortex. Report of cases. Acta. Neuropath. (Berl.), 42, 127-134 (1978).
- 12) Kosaka, K. & Mehraein, P.: Dementia-Parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. Arch. Psychiat. Nervenkr., 226, 241-250 (1979).
- 13) 小阪憲司, 松下正明, 堀 映: 大脳皮質にLewy小体と老人斑が広範に分布したにもかかわらず痴呆・パーキンソン症状が目立たなかった一老人. 精神医, 20, 569-574 (1978).
- 14) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, Mehraein, P.: Lewy小体病の臨床神経病理学的研究. 精神誌, 82, 292-311 (1980).

- 15) **Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K. & Budka, H.** : Diffuse type of Lewy body disease ; A progressive dementia with numerous cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree. A new disease? *Clin. Neuropath.*, **3**, 185-192 (1984).
- 16) 朝長正徳, 池田啓子 : 老人脳神経の形態と病態. *細胞*, **11**, 569-580 (1979).
- 17) **Tomonaga, M.** : Neurofibrillary tangles and Lewy bodies in the locus ceruleus neurons of the aged brain. *Acta. Neuropathol. (Berl.)*, **53**, 165-168 (1981).
- 18) **Popovitch, E. R., Wisniewski, M. H., Kaufman, M. A., Grundke-Iqbal, I. & Wen, G. Y.** : Young adult-form of dementia with neurofibrillary changes and Lewy bodies. *Acta. Neuropathol.*, **74**, 97-104 (1987).
- 19) **Mann, D. M. A., Tucker, C. M. & Yates, P. O.** : The topographic distribution of senile plaques and neurofibrillary tangles in the brains of non-dementiaed persons of different ages. *Neuropathol. and applied Neurobiol.* **13**, 123-139 (1987).
- 20) 浜田 晋, 石井 毅 : Lewy body について. *神経進歩*, **7**, 184-186 (1963).
- 21) **Hirano, A. & Zimmerman, H. M.** : Alzheimer's neurofibrillary changes. A topographic study. *Arch. Neurol.*, **7**, 227-242 (1962).
- 22) **Lafora, G. R.** : Contribution a la histopathologia de la paralysis agitante. *Trb. Lab. Invest. Biol.*, **11**, 43-52 (1913).
- 23) **Watanabe, I., Vachal, E. & Tomita, T.** : Dense core vesicles around the Lewy body in incidental Parkinson's disease ; An electron microscopic study. *Acta. Neuropathol. (Berl.)*, **39**, 173-175 (1977).
- 24) **Duffy, P. E. & Tennyson, V. M.** : Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus coeruleus in Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **24**, 398-414 (1965).
- 25) **Roy, S., Wolman, L.** : Ultrastructural observations in Parkinsonism. *J. Pathol.*, **99**, 39-44 (1969).
- 26) **Goldmann, J. E. & Yen, S. H.** : Lewy bodies of Parkinson's disease contain neurofilament antigens. *Science*, **221**, 1082-1085 (1983).
- 27) 中島 茂, 生田房弘 : Lewy 小体とチロシン水酸化酵素. *神経内科*, **20**, 74-81 (1984).
- 28) **Lipkin, L. E.** : Cytoplasmic inclusions of ganglion cells associated with Parkinsonian states. A neurocellular change studied in 53 cases and 206 controls. *Am. J. Pathol.*, **35**, 1117-1133 (1959).
- 29) **Woodard, J. S.** : Concentric hyaline inclusion body formation in mental disease analysis of twenty-seven cases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **21**, 442-449 (1962).
- 30) **Forno, L. S.** : Concentric hyaline intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases) ; Relationship to Parkinsonism. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **17**, 557-575 (1969).
- 31) **Yoshimura, M.** : Cortical changes in the parkinsonian brain. A contribution to the delineation of "diffuse Lewy body disease". *J. Neurol.*, **229**, 17-32 (1983).

Lewy Body Formation on the View of Neuropathological Finding in Aging Process

Toshikazu Fujii, Department of Public Health, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., **97**, 191—203 (1988)

Key words : Lewy body, aging process, neuropathological finding

Abstract

Lewy bodies (LBs) are intraneuronal hyaline inclusion bodies characteristic for Lewy Body Disease or Parkinson's Disease. However, it is also known that a few LBs are occasionally found in some brainstem nuclei of physiologically aging brains. Thus, some researchers look upon LBs as one of senile changes in the CNS. Nevertheless, there have been few reports supporting the hypothesis that LBs is one of the senile changes in the CNS. The author studied 123 brains from patients aged older than 40 years without either neuropsychiatric or neuropathological abnormality in order to elucidate how frequently LBs appear in physiologically aging brains. The dorsal vagal nucleus, the locus ceruleus, the superior central nucleus, the dorsal raphe nucleus, the substantia nigra, the basal nucleus of Meynert, and the temporal and insular cortex, all of which are known to be predilection sites of LBs and neurofibrillary tangles (NFTs), were light-microscopically examined for LBs and NFTs in Hematoxylin & Eosin and Bodian staining preparations. The results were as follows ; 1) The frequency of cases in which one or more LBs were found in any area increased with age and had a close correlation with aging. 2) The positive age-related frequency was also found at the locus ceruleus, the dorsal raphe nucleus and the dorsal vagal nucleus. 3) There was a close relationship between NFTs and age. NFTs were much more frequently found than LBs in aged brains. The results suggest the possibility that LBs are an expression of aging processes in the CNS, although LBs do not show as close a relationship with age as NFTs do.