

厚生科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

剖検例に基づいた

非アルツハイマー型変性痴呆の臨床的研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小阪憲司

平成14年(2002年)4月

目次

I. 総括研究報告

剖検例に基づいた非アルツハイマー型変性痴呆の臨床的研究	1
小阪憲司	

II. 分担研究報告

1. レビー小体型痴呆の病理診断と亜型分類に関する研究	7
井関栄三	
2. 剖検例に基づいた前頭側頭型痴呆の臨床的研究	12
池田研二	
3. 本邦における前頭側頭型痴呆（FTD）の実態把握に関する研究	15
田邊敬貴	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	18
---------------------	----

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

剖検例に基づいた非アルツハイマー型変性痴呆の臨床的研究
(H13-長寿-014)

主任研究者 小阪 憲司 横浜市立大学医学部精神医学教室教授

研究要旨

今年度は研究対象をレビー小体型痴呆(DLB)と前頭側頭型痴呆(FTD)に絞った。

小阪・井関は主にDLBの22剖検例を対象とし、病理学的観点からDLBを、1)新皮質(びまん)型、2)辺縁型、3)大脳型、4)脳幹型、5)アルツハイマー病型、6)アルツハイマー型老年痴呆型の6型に分類し、さらに1)から4)をそれぞれ純粋型と通常型に分類し、それぞれの臨床像の特徴を検討した。この検討は来年度にも引き継がれるが、今回はDLBのCDLB診断ガイドラインに当てはまるのは新皮質・通常型に限られること、他の病型では新たな診断基準が必要であることを指摘した。さらに、DLBとアルツハイマー型痴呆(ATD)の典型例の臨床的鑑別点を明らかにした。

池田・田邊は主にFTDの臨床病理像を検討した。FTDのピック病型24剖検例を検討し、病理学的観点から、1)タウ陽性ピック小体を伴う「ピック小体病」と2)ユビキチン陽性封入体を伴うが、「ピック小体を伴わない葉性萎縮」に分類してそれぞれの臨床像を検討すべきであることを指摘した。さらに、前者では運動ニューロン変性を伴うことはないが、後者ではしばしば上位運動ニューロン変性を示し、臨床的にも錐体路症状を示すことを明らかにした。また、「ピック小体を伴わない葉性萎縮」と「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症」(「MND型」(10剖検例)の臨床像の違いを明らかにした。さらに、臨床像を検討するための基礎として、最近FTDを含む包括的概念として提唱されたfrontotemporal lobar degeneration(FTLD)の診断基準を再検討し、外来通院中の変性型痴呆患者143名のうちFTLDの診断基準を満たす24名を抽出し、その内訳をみたところFTDは16例、semantic dementia(SD)は6例、progressive non-fluent aphasia(PA)は2例であった。FTDのうち、frontal lobe degeneration型が7例、ピック病型が8例、MND型が1例であった。

A. 研究目的

剖検例を対象として非アルツハイマー型変性痴呆 non-Alzheimer degenerative dementias(NADD)の臨床診断基準を作成する

ことを目的とするが、今年度は3年間の一年目であり、レビー小体型痴呆(DLB)と前頭側頭型痴呆(FTD)に焦点を絞る。

B. 研究方法

DLB および FTD については、すでに集積されている剖検例を用いて、神経病理学的・免疫組織化学的手法により詳細な病理診断を行い、病型分類を行った。

DLB については、横浜市立大学医学部精神医学教室に保存されている 22 剖検例を対象に、大脳半球と脳幹のパラフィン切片において通常染色に加えて、 α -synuclein、tau、A β 免疫染色を用いて、レビー小体、レビー関連神経突起、神経原線維変化、老人斑、黒質・青斑核の神経細胞脱落、海綿状態の程度を詳細に検討し、その結果に基づいて DLB の病型分類を行った。さらに、各症例の発症年齢、初発症状、臨床経過、痴呆の程度、認知障害の動揺性、幻視の有無などの臨床所見をそれぞれの病型別に検討した。さらに、DLB の CDLB 診断基準との対比により、この診断基準の適否を検討した。さらに、アルツハイマー型痴呆(AD)の 30 剖検例の臨床像とを対比させ、DLB と AD との臨床的鑑別を試みた。

FTD については、東京都精神医学研究所に保存されているピック病型の 24 剖検例を対象に、大脳半球と脳幹のパラフィン切片において通常染色と tau や ubiquitin の免疫染色を用いて、ピック小体や ubiquitin 陽性封入体の有無、神経細胞脱落や錐体路変性の程度を詳細に検討した。さらに、その結果について、MND 型(10 剖検例)の所見と対比した。さ

らに、臨床例については、1996 年 1 月から 4 年間に愛媛大学医学部精神科神経科高次脳機能外来を受診した変性性痴呆患者 143 名のうち、FTD を含む前方型痴呆の包括的概念である frontotemporal lobar degeneration(FTLD)の診断基準を満たす患者を抽出し、subtype の内訳を明らかにするとともに、精神症状を Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いて検討した。なお、諸検査を実施する前に、患者本人のみならず家族ないし主たる介護者に対しても十分な説明を行い、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

今回は3年間の研究期間の一年目であり、計画通り、DLB と FTD に焦点を絞り、剖検例の病理学的な観点からの病型分類に焦点を当てた。具体的には、小阪・井関が DLB を担当し、池田・田辺が FTD を担当し、全体を小阪が統括した。

DLB については、横浜市大精神医学講座に保存されている 22 剖検例を対象として、まず病理学的観点から DLB を次の 6 型に分類した：1)新皮質(びまん)型 neocortical(or diffuse) type, 2)辺縁型 limbic type, 3)大脳型 cerebral type, 4)脳幹型 brain stem type, 5)アルツハイマー病型 Alzheimer disease type, 6)アルツハイマー型老年痴呆型 Alzheimer senile dementia type。さらに、アルツハイマー病変の有無により、1)から 4)をそれぞれ純粋型と通常型に分類した。その後、それぞれの臨床像の特徴を検討した。この検討は来年度にも引き継がれ、各病型の

臨床診断基準の作成を試みるが、今回は DLB 診断ガイドラインに当てはまるのは新皮質・通常型に限られることを指摘した。さらに、DLB (新皮質・通常型) とアルツハイマー型痴呆 (ATD) の典型例の剖検例の検討により、両者の臨床的鑑別点を明らかにした。

FTD については、Lund・Manchester グループによるピック病型と MND 型の剖検例が集まっているので、両型を検討した。東京都精神医学研究所に集積されているピック病型 24 剖検例と MND 型 10 剖検例について検討し、ピック病型については、病理学的観点から、1) タウ陽性ピック小体を伴う「ピック小体病」Pick body disease と 2) ユビキチン陽性封入体を伴う「ピック小体を伴わない葉性萎縮 (ピック病)」Lobar atrophy (Pick's disease) without Pick bodies に分類した。これは我々独自の分類であり、この分類に基づいてそれぞれの臨床像を検討すべきであることを指摘した。その際、前者では運動ニューロン変性を伴うことはないが、後者ではしばしば上位運動ニューロン変性を示し、臨床的にも錐体路症状を示すことがあることを明らかにした。そうすると、「ピック小体を伴わない葉性萎縮 (ピック病)」と「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症」(「MND 型」の臨床像の違いを明らかにする必要性があり、これについて検討し、その違いを明らかにした。さらに、臨床像を検討するための基礎として、最近 FTD を含む包括的概念として Neary らにより提唱された frontotemporal lobar degeneration (FTLD) の診断基準を再検討し、愛媛大学精神神経科高次機能外来に通院中の変性型痴呆患者 143

名のうち FTLD の診断基準を満たす 24 名を抽出し、その内訳を検討した。その結果、FTD は 16 例、semantic dementia (SD) は 6 例、progressive non-fluent aphasia (PA) は 2 例であった。さらに、

FTD 16 例中、臨床的に脳の前部症状を呈し、SPECT にて脳の前部部の明かな血流低下を認めたと、CT または MRI 上脳萎縮が顕著ではなく、神経病理学的には frontal lobe degeneration (FLD) 型と考えられたものは 7 例であった。MRI 上限局性の顕著な萎縮を呈しピック型と考えられたものは 8 例であり、神経症状を伴い、MND 型と考えられたものは 1 例であった。FTD の FLD 型群とピック病型群、ならびに SD 群では、NPI の得点の平均点には統計学上有意差を認めなかった。NPI の下位項目では FTD と SD のいずれも無為、無関心と常同行動を含む異常行動で特に得点が高い傾向がみられた。

D. 考察

今回の研究では DLB と FTD について、剖検脳を基に病理学的亜型と臨床像との関係を検討した。

DLB については、DLB 脳を病理学的に 6 病型に分類し、それぞれの臨床所見を検討した。新皮質・通常型は、DLB で最も頻度が高く、初老期ないし老年期に記憶障害を主とした痴呆で始まり、後にパーキンソニズムを呈する。痴呆の程度は中等度であり、動揺性認知障害と幻視が明瞭にみられる。この亜型は DLB に特徴的な臨床病理学的所見を完全に満たし、DLB の中核となる亜型である。新皮質・純粹

型は比較的まれであるが、中年期にパーキンソニズムで始まり、後に痴呆を呈するものが多く、パーキンソニズムと痴呆の程度は高度である。辺縁・通常型は、初老期にパーキンソニズムで発症し、後に痴呆を呈するが、その程度は軽い。辺縁・純粋型は、辺縁・通常型に似るが、パーキンソニズムがより高度である。大脳・通常型は、パーキンソニズムが死亡直前にみられる他は新皮質・通常型に類似している。SDAT型は、老年期に記憶障害を主とした痴呆で始まり、後にパーキンソニズムを呈し、新皮質・通常型に似るが、痴呆の程度はより高度である。AD型は、初老期ないし老年期に痴呆で発症し、パーキンソニズムを欠き、痴呆の進行は急激である。動揺性認知障害と幻視は不明瞭である。脳幹型は今回の検討では1例もなかったが、検索例に進行性痴呆を欠くPDを含めていないことが理由としてあげられる。

CDLBガイドラインの臨床診断基準に従うと、新皮質・通常型、大脳・通常型、SDAT型はprobable DLB、新皮質・純粋型、辺縁・通常型、純粋型はprobable or possible DLBに相当するが、AD型はDLBとは診断されない。すなわち、亜型によってDLBの臨床診断の信頼度に差がみられる。大脳・通常型は新皮質・通常型と連続的と考えられ、SDAT型は新皮質・通常型のアルツハイマー病理所見がより進行したものと考えられることから、CDLBガイドラインの臨床診断基準により確実に診断できるのは新皮質・通常型と考えてよい。新皮質・純粋型は、発症年齢が若く、パーキンソニズムが高度であるなどの特徴があり、臨

床診断は比較的容易である。辺縁型は、通常型と純粋型の臨床識別が困難であるが、純粋型はパーキンソニズムがより高度であることなど新皮質・純粋型に近い特徴をもつ。AD型は、DLBと臨床診断するのは困難であり、アルツハイマー病の亜型として捉えることも可能である。そういう点で、DLBとATDとの臨床的鑑別が必要であるが、典型例では充分鑑別は可能であるが、DLBのAD型やSDAT型などではATDとの鑑別が困難であり、この点は次年度以降に検討することになる。

次に、FTDについてであるが、FTDのうちピック病型には現在議論が多い。それは、ピック小体を伴うものと伴わないものをどのように位置づけるかということに帰因する。我々は、ピック病型をピック小体病とピック小体を伴わない葉性萎縮の二型に亜型分類して検討を進めた。

ユビキチン封入体を伴う症例群は古典的なピック病のうちのピック小体病以外の、「レビー小体を伴わない葉性萎縮」の大部分、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症、筋萎縮性側索硬化症の一部の症例をカバーしている。これらの3群に共通しているのは運動ニューロン系の障害である。厳密ではないが、ピック小体を伴わない葉性萎縮のかなりの部分では上位ニューロン(錐体路)、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D)では下位ニューロン、筋萎縮性側索硬化症(ALS)では上位と下位の運動ニューロンが侵されるという図式が成り立つ。見方を変えると、ユビキチン封入体と運動ニューロン障害を伴う症例群は、FTDと親和性があり、最も高度の前頭側頭萎縮と痴呆

を示すピック小体を伴わない葉性萎縮はピック小体病とともに古典的ピック病を構成する。前者は経過中に錐体路徴候を示すことがあるが、後者のピック小体病にはそれは出現しない。ALS-D は一般に軽度の前頭側頭萎縮とより軽い痴呆を示し、下位運動ニューロン障害を示す。前頭側頭葉の新皮質に萎縮・変性を示さない ALS では痴呆を伴わないが、詳細に観察するとユビキチン封入体が出現する症例では ALS-D での最初期病変と考えられる海馬 CA1-支脚移行部や海馬傍回の最吻側部病変が認められ、ALS と ALS-D の間の移行型を考えさせる。次年度以降は、これらの FTD の臨床診断基準の作成を試みたい。

一方、FTLD の臨床例の検討では、大学附属病院の外来という設定上の限界はあるが、Alzheimer 病 (AD) 143 名に対し FTLD は 24 名 (FTD は 15 名) で、わが国でも前方型痴呆が決してまれなものではないことが明らかになった。また、わが国では限局性萎縮を伴わない FTD の FLD 型はほとんど報告されていなかったが、少なくとも臨床的には萎縮を伴う例とはほぼ同数認められ、欧米の報告と一致した。形態画像の所見を除き、FTD の 2 群は臨床的には鑑別が困難と思われた。FTD の行動異常/精神症状としては、特に無関心と常同行動が重要であることが示唆された。

来年度は、文献例の検討を含め、剖検例での臨床診断基準の作成を試みたい。

E. 結論

一年目の今回は、DLB と FTD の剖検例を対象に、それらの病理学的検討から病型分類を試みた。

DLB では、新皮質型 (通常型・純粋型)、辺縁型 (通常型・純粋型)、大脳型 (通常型・純粋型)、脳幹型 (通常型・純粋型)、AD 型、SDAT 型に分類し、それぞれの臨床像を検討した。

FTD では、ピック病型をピック小体病とピック小体を伴わない葉性萎縮に分類し、さらにそれらと MND 型である痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症および痴呆を伴わない筋萎縮性側索硬化症との関係を検討し、この分類に従って臨床診断基準を作成するのがよいと考えた。さらに、臨床像から FTLD を検討し、わが国でも FTD を含め、前方型痴呆は決してまれではないことを明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし。

1. 論文発表

Kosaka K, Iseki E. Clinicopathological studies on diffuse Lewy body disease. *Neuropathology* 1:1-7, 2000

Kosaka K. Diffuse Lewy body disease. *Neuropathology* 20:73-78, 2000

Kosaka K, Iseki E. Neuropathological studies on dementia with Lewy bodies. In: *Contemporary Neuropsychiatry* (Miyoshi K, Shapino CM, Gaviria M, Morita Y ed), Springer, Tokyo, p187-189, 2001

小阪憲司. 非アルツハイマー型変性性痴呆の概念「アルツハイマー型痴呆の画像診断」

(西村恒彦、武田雅俊編) *メディカルビュー* 社、東京、p120-126, 2001

小阪憲司. 時代の変化と痴呆性疾患. *精神医学* 43 : 613-619, 2001

小阪憲司. 非アルツハイマー型痴呆の病態.

臨床精神医学 30 : 225-230, 2001

小阪憲司. アルツハイマー病と識別を要する疾患 レビー小体型痴呆. Modern Physician 21: 447-450, 2001

小阪憲司. 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病. Clin Neurosci 19 : 510-511, 2001

小阪憲司. Parkinson 病と似て非なる変性病 “びまん性レビー小体病” Clin Neurosci 19 : 679-681, 2001

小阪憲司. びまん性レビー小体病の臨床と病理. 老年期痴呆研究会誌 12 : 94-96, 2001

2. 学会発表

Kosaka K, Iseki E. Symposium “Dementia with Lewy bodies” Our recent studies on dementia with Lewy bodies. 3rd International Congress of Neuropsychiatry
Kyoto, Spring, 2000

Kosaka K, Iseki E. A clinicopathological classification of dementia with Lewy bodies. 16th International Congress of Neuropathology, Birmingham, September, 2000

Kosaka K, Iseki E. A new clinicopathological classification of dementia with Lewy bodies. World Congress of Biological Psychiatry, Berlin, July, 2001

厚生省研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

レビー小体型痴呆の病理診断と亜型分類に関する研究

分担研究者 井関栄三 横浜市立大学精神医学教室助教授

研究要旨

レビー小体型痴呆 (DLB) の 22 剖検例を、病理診断基準に基づいて複数の亜型に分類し、臨床所見との対応を検討した。病理診断基準は、レビー小体 (LB) の部位別頻度、アルツハイマー病理変化と黒質の神経細胞脱落の程度、に基づいて作成された。その結果、22 例は、新皮質型 10 例 (通常型 8 例、純粋型 2 例)、辺縁型 7 例 (通常型 4 例、純粋型 3 例)、アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) 型 2 例、アルツハイマー病 (AD) 型 2 例、大脳型 1 例 (通常型)、脳幹型 0 例に分けられた。これらの亜型は、発症年齢・初発症状・臨床経過・痴呆の程度・動揺性認知障害と幻視の有無、などの臨床所見と特徴ある対応を示した。DLB のガイドラインの臨床診断基準では、亜型によって信頼度に差があり、DLB と確実に診断できるのは新皮質型 (通常型) であった。

A. 研究目的

病理学的にレビー小体 (Lewy body: LB) の出現を特徴とする変性性痴呆疾患は、従来、びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease)、レビー小体型老年痴呆 (senile dementia of Lewy body type)、アルツハイマー病レビー小体亜型 (Lewy body variant of Alzheimer's disease) などの異なる名称で呼ばれていたが、1995 年にこれらを包括する名称としてレビー小体型痴呆 (dementia with Lewy bodies: DLB) が提唱され、臨床病理学的診断基準案が作成された。臨床診断基準は、進行性痴呆が必須所見で、動揺性認知障害・幻視・パーキンソン病などの中核所見の有無により probable DLB と possible DLB に分かれる。病理診断基準は、LB の存在が必須所見で、LB 関連神経突起・アルツハイマー病理

変化・脳幹の神経細胞脱落・海綿状態などの関連所見が示されている。LB の出現量と分布に基づき、DLB は脳幹優位型 (brainstem predominant type)、辺縁型 (limbic type)、新皮質型 (neocortical type) の 3 亜型に分かれる。しかし、これらの病理学的亜型と臨床所見がどう対応するのか、さらに DLB が一つの疾患単位を形成しているのかは十分検討されていないため、このままでは臨床診断基準としての妥当性に乏しい。

今回の研究は、DLB の多数剖検例を臨床病理学的および免疫組織化学的に検討し、新しい病理診断基準を作成することにより、DLB を複数の病理学的亜型に分類して DLB の多様性を示すとともに、これらの病理学的亜型に従ってどのように DLB の臨床診断が可能となるかを示すことを目的と

する。

B. 研究方法

横浜市立大学医学部精神医学教室に保存されている剖検例のうち、臨床的に進行性痴呆を示し、病理学的に LB の出現を伴っていた DLB の 22 剖検例を対象とした。臨床項目として、性別・死亡年齢・経過年数・痴呆ないしパーキンソニズムの出現年齢・痴呆の程度・動揺性認知障害と幻視の有無を検索した。脳組織は 4%パラフォルムアルデヒドで固定され、大脳半球の前額断面および脳幹の水平断面がパラフィンに包埋された。これらのパラフィン切片について、通常染色の他、各種の免疫染色が施行され、病理学的に検索された。病理項目として、脳重・LB 関連神経突起の有無の他、神経原線維変化とアミロイド沈着の程度・黒質と青斑核の神経細胞脱落の程度・海綿状態の程度が半定量的に検索され、LB は辺縁系と新皮質の各々 3 部位において定量的に検索された。以上の検索結果より、DLB 例を、LB の部位別頻度・黒質の神経細胞脱落の程度・アルツハイマー病理変化の程度に基づいて、新皮質型(neocortical type)・辺縁型(limbic type)・大脳型(cerebral type)・脳幹型(brainstem type)・アルツハイマー型老年痴呆型(SDAT type)・アルツハイマー病型(AD type)の亜型に分類し、各々の亜型を通常型と純粋型に分けた。

(倫理面への配慮)

対象として用いた剖検脳は、いずれも病理診断と病理学的検索を目的として家族の同意を得て剖検され、当教室に保存されているものである。

C. 研究結果

検索された DLB22 例は、ガイドラインに基づく病理診断基準では、21 例が新皮質型に、1 例のみが辺縁型に分類された。一方、今回の病理診断基準による亜型分類の内訳は、10 例が新皮質型(うち通常型 8 例、純粋型 2 例)、7 例が辺縁型(うち通常型 4 例、純粋型 3 例)、1 例が大脳型(通常型)、2 例が SDAT 型、2 例が AD 型に分けられ、脳幹型に相当するものはなかった。各亜型の肉眼的萎縮については、新皮質型(通常型)・辺縁型・大脳型は、側脳室下角の拡大を伴い、側頭葉内側部に強調される軽度ないし中等度の脳萎縮がみられ、新皮質型(純粋型)は、前頭・側頭葉に強調される中等度ないし高度の萎縮がみられた。SDAT 型は、側頭葉内側部に高度の萎縮を示し、AD 型は、軽度ないし中等度のびまん性脳萎縮を示した。以上の各亜型の病理学的特徴および臨床的特徴を表 1 と表 2 に示した。

D. 考察

今回の研究では、DLB 脳を病理診断基準に基づいて分類し、各亜型と臨床所見との関係を検討した。新皮質型(通常型)は、DLB で最も頻度が高く、初老期ないし老年期に記憶障害を主とした痴呆で始まり、後にパーキンソニズムを呈する。痴呆の程度は中等度であり、動揺性認知障害と幻視が明瞭にみられる。この亜型は DLB に特徴的な臨床病理学的所見を完全に満たし、DLB の中核となる亜型である。新皮質型(純粋型)は、まれであるが、中年期にパーキンソニズムで始まり、後に痴呆を呈する。パーキンソニズムと痴呆の程度は高度である。

辺縁型（通常型）は、初老期にパーキンソニスムで発症し、後に痴呆を呈するが、その程度は軽い。辺縁型（純粋型）は、辺縁型（通常型）に似るが、パーキンソニスムがより高度である。大脳型（通常型）は、パーキンソニスムが死亡直前にみられる他は新皮質型（通常型）に類似している。SDAT 型は、老年期に記憶障害を主とした痴呆で始まり、後にパーキンソニスムを呈し、新皮質型（通常型）に似るが、痴呆の程度はより高度である。AD 型は、初老期ないし老年期に痴呆で発症し、パーキンソニスムを欠き、痴呆の進行は急激である。動揺性認知障害と幻視は不明瞭である。脳幹型は 1 例もなかったが、検索例に進行性痴呆を欠く PD を含めていないことが理由としてあげられる。

ガイドラインの臨床診断基準に従うと、新皮質型（通常型）・大脳型（通常型）・SDAT 型は probable DLB、新皮質型（純粋型）・辺縁型（通常型、純粋型）は probable or possible DLB、AD 型は DLB とは診断されない。すなわち、亜型によって DLB の臨床診断の信頼度に差がみられる。大脳型（通常型）は新皮質型（通常型）と連続的と考えられ、SDAT 型は新皮質型（通常型）のアルツハイマー病理所見がより進行したものと考えられることから、ガイドラインの臨床診断基準により確実に診断できるのは新皮質型（通常型）と考えてよい。新皮質型（純粋型）は、発症年齢が若く、パーキンソニスムが高度であるなどの特徴があり、臨床診断は比較的容易である。辺縁型は、通常型と純粋型の臨床的鑑別が困難であるが、純粋型はパーキンソニスムがより高度であることなど新皮質型（純粋型）に近い

特徴をもつ。AD 型は、DLB と臨床診断するのは困難であり、AD の亜型として捉えることも可能である。

E. 結論

今回の研究結果から、DLB 剖検例は病理診断基準に基づいて複数の亜型に分類され、各亜型は特徴ある臨床所見の組み合わせを有することが示された。このことは、ガイドラインの操作的診断基準に基づいて DLB を一つの疾患単位として臨床診断することの限界を示しており、DLB の亜型分類に基づき、各亜型の臨床的特徴を踏まえて臨床診断を行うことが、より誤りの少ない結果に導くものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iseki E, Marui W, Kosaka K, Kato M, Yamamoto T, Ueda K: Clinicopathological multiplicity of dementia with Lewy bodies. *Neuropathology* 19: 386-394, 1999
- 2) Iseki E, Marui W, Akiyama H, Ueda K, Kosaka K: Degeneration process of Lewy bodies in the brains of patients with dementia with Lewy bodies using α -synuclein-immunohistochemistry. *Neurosci Lett* 286: 69-73, 2000
- 3) Iseki E, Marui W, Sawada H, Ueda K, Kosaka K: Accumulation of human α -synuclein in different cytoskeletons in Lewy bodies in brains of dementia

- with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 290: 41-44, 2000
- 4)井関栄三：非アルツハイマー型変性痴呆に関する知見の進歩—レビー小体型痴呆について。 *Geriatr Med* 38: 1149-1154, 2000
- 5)井関栄三、丸井和美、小阪憲司：レビー小体型痴呆の病理診断学的研究—新たな臨床病理学的亜型分類の提唱。 *神経進歩* 44: 835-841, 2000
- 6)Takahashi M, Iseki E, Kosaka K: Cyclin-dependent kinase 5(Cdk5) associated with Lewy bodies in diffuse Lewy body disease. *Brain Res* 862: 253-256, 2000
- 7)Togo T, Iseki E, Marui W, Akiyama H, Ueda K, Kosaka K: Glial involvement in the degeneration process of Lewy body-bearing neurons and the degradation process of Lewy bodies in brains of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 184: 71-75, 2001
- 8)井関栄三：パーキンソン病・最近の進歩—レビー小体病としてのパーキンソン病。 *老年精神医学雑誌* 12: 363-367, 2001
- 2.学会発表
- 1)Kosaka K, Iseki E: Synposium “Dementia with Lewy bodies” Our recent studies on dementia with Lewy bodies. 3rd International Congress of Neuropsychiatry, Kyoto, 2000, 4
- 2)Kosaka K, Iseki E: A clinicopathological classification of dementia with Lewy bodies. 16th International Congress of Neuropathology, Birmingham, 2000, 9
- 3)塩崎一昌、井関栄三、日野博昭、小阪憲司：痴呆症脳の領域におけるムスカリン性アセチルコリン受容体 m1 タイプの局在。第 22 回日本生物学的精神医学会、東京、2000,3
- 4)井関栄三、丸井和美、澤田元、上田健治、小阪憲司：神経細胞内 α -シヌクレイン陽性成分は異なる細胞骨格と細胞骨格異常から形成される。第 41 回日本神経病理学会、米子、2000, 6
- 5)丸井和美、井関栄三、秋山治彦、上田健治、小阪憲司：レビー小体型痴呆脳におけるレビー小体の変性過程の検討。第 41 回日本神経病理学会、米子、2000, 6
- 6)都甲崇、井関栄三、丸井和美、秋山治彦、小阪憲司：レビー小体含有神経細胞の変性過程におけるグリア細胞の関与。第 19 回日本痴呆学会、木更津、2000,9
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 亜型と病理学的特徴

	LB		NFT	AM	黒質の 神経細胞脱落	LB 関連 神経突起	海綿状態
	辺縁系	新皮質					
新皮質型 (通常型)	多数	少数	辺縁系 中等度	大脳皮質 中等度	中等度	有	軽度～ 高度
新皮質型 (純粋型)	多数	少数	辺縁系 ごく軽度	なし	高度	有	ごく軽度
辺縁型 (通常型)	少数	稀	辺縁系 軽度	大脳皮質 中等度	中等度	有	ごく軽度 ～軽度
辺縁型 (純粋型)	少数	稀	辺縁系 ごく軽度	なし	高度	有	ごく軽度
大脳型 (通常型)	多数	少数	辺縁系 中等度	大脳皮質 中等度	軽度	有	軽度
SDAT 型	多数	少数	辺縁系 高度	大脳皮質 高度	軽度～中等度	有	軽度～ 中等度
AD 型	多数	少数	大脳皮質 高度	大脳皮質 高度	軽度	有	中等度

表2 亜型と臨床的特徴

	例数	発症年齢	臨床経過	初発症状	続発症状	痴呆の程度	動揺性認知障害と幻視
新皮質型 (通常型)	8	初老期 老年期	比較的 短い	痴呆	パーキンソニスム	中等度	明瞭
新皮質型 (純粋型)	2	中年期	長い	パーキンソニスム	痴呆	高度	時に不明瞭
辺縁型 (通常型)	4	初老期	長い	パーキンソニスム	痴呆	軽度	時に不明瞭
辺縁型 (純粋型)	3	初老期	長い	パーキンソニスム	痴呆	軽度	時に不明瞭
大脳型 (通常型)	1	老年期	比較的 短い	痴呆	パーキンソニスム (死亡直前)	中等度	明瞭
SDAT 型	2	老年期	比較的 短い	痴呆	パーキンソニスム	高度	明瞭
AD 型	2	初老期 老年期	短い	痴呆	なし	中等度	時に不明瞭

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

剖検例に基づいた前頭側頭型痴呆の臨床的研究

分担研究者 池田研二 東京都精神医学総合研究所参事研究員

研究要旨

組織病理学と免疫組織化学に基づいて、運動ニューロン変性と、蛋白異常凝集物（封入体）の面から前頭側頭型痴呆（FTD）を検討し、疾患の分類とその臨床に寄与した。従来のピック病は、タウ蛋白異常凝集物としてのピック小体を伴う「ピック小体病」と、ユビキチン封入体を伴う「ピック小体を伴わない葉性萎縮」に分けられた。前者は運動ニューロン変性を伴わないが、後者のかかなりの部分が上位運動ニューロン（錐体路）変性を示し、運動ニューロン疾患の側面をもっていた。一方、「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症」として知られる FTLD はユビキチン封入体を伴い、下位運動ニューロン優位の変性を示していた。さらに、「筋萎縮性側索硬化症」の一部は、ユビキチン封入体を伴うとともに「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症」の初期病変を示していた。

A. 研究目的

前頭側頭型痴呆（FTD）の正確な病理分類を行い、これに基づいた臨床特徴を明らかにすることで、アルツハイマー型痴呆との鑑別の精度を上げることを目的とする。

B. 研究方法

東京都精神医学総合研究所に所蔵し、病理診断の確定した FTLD 剖検症例を研究対象とした。症例の内訳は、ピック小体病（PBD: 12）、ピック小体を伴わない葉性萎縮（LA-PB(-): 12）、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS-D: 10）、筋萎縮性側索硬化症（ALS: 29）。括

弧内は略号と症例数。各症例について、1）海馬歯状回を含む側頭葉を対象として、抗タウ抗体と、抗ユビキチン抗体による免疫組織化学的検討を行った。2）通常の組織標本で運動ニューロン変性の有無について検討した。

3）上記の症例の中から、PBD, LA-PB(-), ALS-D 各 7 例を選び、正常対照 7 例を加えて、運動ニューロン変性の定量的検討を行った。4）ALS の 29 例について、免疫組織化学、大脳病変、運動ニューロン変性を検討した。4）各症例の臨床をプロトコールで検討した。

C. 研究結果

1) PBD と LA-PB(-)の病理学組織学的相違であるが、PBD と LA-PB(-)の脳病変は両者とも前頭葉優位型、側頭葉優位型、前頭側頭型が認められ、多様性に富んでおり、変性の程度も差が認められず、脳病変では両者を区別できなかった。PBD と LA-PB(-)の皮質下神経核病変はともに扁桃核、尾状核が最も強く侵され、次いで、視床、被殻、淡蒼球、黒質が侵される傾向がある。しかしながら両疾患群ともに症例ごとにヴァリエーションに富み、皮質下神経核病変に両者間の明確な相違はなかった。2) 抗タウ陽性のピック小体は PBD のみに出現していた。3) 抗タウ抗体陰性、抗ユビキチン抗体陽性の封入体 (UI と略) は、ALS-D 10 例中 9 例、LA-PB(-) 12 例中 11 例に出現していた。その分布領域は両疾患で共通しており、脳萎縮のある前頭・側頭領域にほぼ一致していた。4) PBD には錐体路変性は認められなかった。LA-PB(-)には上位運動ニューロン (錐体路) 変性が 12 例中 8 例に認められたが、下位運動ニューロンの変性・脱落はないかあっても軽度にとどまっていた。ALS-D では 1 例を除いて、下位運動ニューロン優位の変性が認められた。これらの所見は、形態計測額的にも証明された。5) ALS 29 例中 5 例に UI の出現が認められた。5 例中 3 例に ALS-D の最初期病変とされる海馬 CA1~海馬支脚移行部、海馬傍回に変性が認められた。UI を伴っていない 24 例では 1 例にのみ海馬 CA1~海馬支脚移行部に軽微な変性を認めたのみであった。

D. 考察

UI を伴う症例群は古典的なピック病のうちの PBD 以外の LA-PB(-)の大部分、ALS-D、ALS の一部の症例をカバーしている。そしてこれらの 3 群に共通しているのは運動ニューロン系の障害である。厳密ではないが LA-PB(-)のかなりの部分は上位運動ニューロン (錐体路)、ALS-D は下位運動ニューロン、ALS が上位と下位の運動ニューロンが侵されるという図式が成り立つ。見方を変えると、UI と運動ニューロン障害を伴う症例群は、FTD と親和性があり、最も高度の前頭側頭萎縮と痴呆を示す LA-PB(-)は PBD とともに古典的ピック病を構成する。LA-PB(-)は経過中に錐体路徴候を示すことがあるが、PBD には出現しない。ALS-D は一般に軽度の前頭側頭萎縮とより軽い痴呆を示し、下位運動ニューロン障害を示す。前頭側頭葉の新皮質に萎縮・変性を示さない ALS では痴呆は伴わないが、詳細に観察すると UI が出現する症例では ALS-D での最初期病変と考えられる海馬 CA1-支脚移行部や海馬傍回の最吻側部病変が認められ、ALS と ALS-D の間の移行型を考えさせる。

E. 結論

従来のピック病は、タウ蛋白異常疾患である PBD と UI を伴う疾患である LA-PB(-)に分けられた。PBD と LA-PB(-)の病理学的相違として、PBD と LA-PB(-)の脳病変、皮質下神経核病変では両者の区別は出来なかったが、LA-PB(-)の 8/13 例が錐体路変性を伴

っていたことから、LA-PB(-)の大部分が運動ニューロン疾患の性格を示し、ALS-D に近縁な疾患であると考えられた。LA-PB(-)は主に上位運動ニューロン、ALS-D は主に下位運動ニューロンが侵される。このような病理所見は臨床に反映しており、FTD を構成する各疾患間およびアルツハイマー型痴呆との鑑別に有用である。

F.

1. 論文発表

池田研二： 前頭葉側頭型痴呆 (fronto-temporal dementia) の位置づけ. 精神神経学雑誌 102: 529-542, 2000

池田研二, 土谷邦秋, 秋山治彦, 新井哲明, 松下正明: 小阪憲司: ピック病の再検討 —” ピック小体を伴わない葉性萎縮” の位置付け—. 神経進歩 45: 329-341, 2001

Uchihara T, Sato T, Suzuki H, Ikeda K, Akiyama H, Takatori T: Bunina body in frontotemporal dementia without clinical manifestations of motor neuron disease. Acta Neuropathol 101:281-284, 2001

Tsuchita K, Ikeda M, Hasegawa K, Fukui T, Kuroiwa T, Haga C, Oyanagi S, Nakano I, Matsushita M, Yagishita S, Ikeda K: Distribution of cerebral cortical lesions in Pick's disease with Pick bodies: a clinicopathological study of six autopsy cases showing unusual clinical presentations. Acta Neuropathol 102: 553-571, 2001

Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Tsuchiya K:

Pick body-like inclusions in corticobasal degeneration differ from Pick bodies in Pick's disease. Acta Neuropathol 103: 115-118, 2001

Yokota O, Ishizu H, Terada S, Tsuchiya K, Haraguchi T, Nose S, Kawai K, Ikeda K, Kuroda S: Preservation of nigral neurons in Pick's disease with Pick bodies: a clinicopathological and morphometric study of five autopsy cases. J Neurol Sci 194: 41-48, 2002

池田研二: 痴呆を伴う ALS と FTD. Brain Medical 14: 18-23, 2002

Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Ueno H, Tsuchiya K, Kosaka K: Morphometrical Reappraisal of Motor Neuron System of Pick's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis with Dementia. Acta Neuropathol accepted for publication, 2002

2. 学会発表

池田研二, 秋山治彦, 新井哲明, 近藤ひろみ, 羽賀千恵, 下村洋子, 中村美奈子, 土谷邦秋: 皮質基底核変性症に出現するピック小体様封入体の検討. 第 20 回日本痴呆学会, 津 [2001/10/05]

中根潤, 富永格, 織田辰郎, 堀宏治, 樋口進, 厚東篤生, 駒ヶ嶺正純, 鹿島晴雄, 加藤雄司, 池田研二: 緩徐進行性の失語症を呈し、嗜銀球が認められなかった Pick 病の 2 剖検例. 第 42 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 [2001/05/24]

本邦における前頭側頭型痴呆 (FTD) の実態把握に関する研究

（主任又は分担）研究者 田辺 敬貴 愛媛大学神経精神医学教室教授

研究要旨

本邦における前頭側頭型痴呆 frontotemporal dementia (FTD) の臨床例における実態把握を目的に、愛媛大学医学部精神科神経科高次脳機能外来を受診した変性性痴呆患者 143 名のうち、FTD を含む前方型痴呆の包括的概念である Fronto-Temporal Lobar Degeneration (FTLD) の診断基準を満たす 24 名を抽出し、subtype の内訳を明らかにするとともに、その精神症状を検討した。その結果、本邦でも FTD がけっして稀なものではないことが明らかになった。また、本邦では限局性萎縮を伴わない FTD はほとんど報告されていなかったが、少なくとも臨床的には萎縮を伴う例とほぼ同数認められ欧米の報告と一致した。形態画像の所見を除き、FTD の 2 群は臨床的には鑑別が困難と思われた。FTD の行動異常/精神症状としては、無関心と常同行動が重要であることが示唆された。

愛媛大学医学部神経精神医学教室

田辺敬貴 池田学 銚石和彦 小森憲治郎

A. 研究目的

本邦における前頭側頭型痴呆 frontotemporal dementia (FTD) の臨床例における実態調査と主要症状の把握を目的とした。

B. 研究方法

1996 年 1 月から 4 年間に愛媛大学医学部精神科神経科高次脳機能外来を受診した変性性痴呆患者 143 名のうち、FTD を含む前方型痴呆の包括的概念である Fronto-

Temporal Lobar Degeneration (FTLD)

の診断基準を満たす患者を抽出し、subtype の内訳を明らかにするとともに、精神症状を Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いて検討した。なお、諸検査を実施する前に、患者本人のみならず家族ないし主たる介護者に対しても十分な説明を行い、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

FTLD 患者は 24 人であった。このうち、FTD は 16 例、Semantic Dementia (SD) は 6 例、Progressive non-fluent Aphasia (PA) は 2 例であった。FTD16 例中、臨床的に脳

の前方症状を呈し、SPECTにて脳の前方部の明かな血流低下を認めたが、CT または MRI 上脳萎縮が顕著ではなく、神経病理学的には Frontal lobe degeneration (FLD) 型と考えられたものは 7 例であった。MRI 上限局性の顕著な萎縮を呈し Pick 型と考えられたものは 8 例であり、神経症状を伴い、MND 型と考えられたものは 1 例であった。FTD の FLD 型群と Pick 型群、ならびに SD 群では、NPI の得点の平均点には統計学上有意差を認めなかった。NPI の下位項目では FTD と SD のいずれも無為、無関心と常同行動を含む異常行動で特に得点が高い傾向がみられた。

D. 考察

大学附属病院の外来という設定上の限界はあるが、Alzheimer 病 (AD) 143 名に対し FTLD は 24 名 (FTD は 15 名) で、本邦でも前方型痴呆がけっして稀なものではないことが明らかになった。また、本邦では限局性萎縮を伴わない FTD の FLD 型はほとんど報告されていなかったが、少なくとも臨床的には萎縮を伴う例とほぼ同数認められ欧米の報告と一致した。形態画像の所見を除き、FTD の 2 群は臨床的には鑑別が困難と思われた。FTD の行動異常/精神症状としては、特に無関心と常同行動が重要であることが示唆された。

E. 結論

失語症状や神経症状を除けば、FTLD に含まれる各症候群は、経過の比較的初期の段階から共通の精神症状と行動異常を呈している

と考えられ、現時点ではこれらの臨床症候群を包括的にひとまとまりのものと考えておくことは妥当であると思われる。しかし、FTLD や FTD の診断基準そのものには大きな問題がある。すなわち、AD などの他の痴呆性疾患の操作的 (operational) 診断基準とは異なり、FTLD や FTD のそれは主要な特徴や除外診断的特徴の羅列 (description) に過ぎない。臨床病理学的検討に基づく操作的な診断基準の作成が急務と考えられる。

F.

1. 論文発表

Hokoishi K, Ikeda M, Maki N, et al. Fronto-Temporal Lobar Degeneration: A study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12 : 393-399, 2001

Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, et al. Increased prevalence of vascular dementia in Japan : A community based epidemiological study. *Neurology* 57 : 839-844, 2001

Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al. The Stereotypy Rating Inventory for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Psychiatry Research* (in press)

田辺敬貴. 非アルツハイマー型変性痴呆. 今日の治療指針, 医学書院, 東京, pp. 600-601, 2002

小森憲治郎, 池田 学, 田辺敬貴. 痴呆の神経心理学的検査. *総合臨床* 51 : 59-66, 2002

福原竜治, 銚石和彦, 池田 学, ほか. 前頭側頭型痴呆の初期診断と Functional

Imaging. 老年精神医学雑誌 12:1131-1135, 2001

銚石和彦, 池田 学, 田辺敬貴. Pick 病. 日本臨床 59:511-519, 2001

福原竜治, 銚石和彦, 池田 学, ほか. 前方型痴呆の病態と診断. 臨床精神医学 30:269-278, 2001

小森憲治郎, 池田 学, 田辺敬貴. 高齢者と痴呆にみられる言語機能. 老年精神医学雑誌 12:864-875, 2001

2. 学会発表

Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the 1st nakayama study. International Federation of Psychiatric Epidemiology Asia Pacific Regional Conference, Shah Alam, Malaysia, September 26-29, 2001

Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al. The prevalence of dementia among the community-dwelling elderly in japan: findings from the 2nd nakayama study. International Federation of Psychiatric Epidemiology Asia Pacific Regional Conference, Shah Alam, Malaysia, September 26-29, 2001

Tanabe H, Komori K, Shigenobu K, et al. Inability to use actual objects in semantic dementia, is it a visual agnosia, multimodal agnosia or impairment of semantic memory for objects? Frontiers of Human Memory, Sendai, Japan, Oct. 25-27, 2001.

池田 学. Semantic dementia. 第 25 回日本神経心理学会総会シンポジウム, 神戸, 9 月 13-14 日, 2001

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kosaka K, Iseki E	Neuropathological studies on dementia with Lewy bodies	Miyoshi K	Contemporary Neuropsychiatry	Springer	Tokyo	2001	187-189
小阪憲司	非アルツハイマー型変性性痴呆の概念「アルツハイマー型痴呆の画像診断」	西村恒彦	アルツハイマー型痴呆の画像診断	メディカルレビュー社	東京	2001	120-126
田辺敬貴	非アルツハイマー型変性痴呆		今日の治療指針	医学書院	東京	2002	600-601