

20020224

厚生労働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 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小阪憲司

平成 15 年 (2003 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

小阪憲司 1

II. 分担研究報告

1. 診断基準の作成を前提としたレビー小体型痴呆の臨床・病理学的研究

井関栄三 8

2. 剖検例に基づいた前頭側頭型痴呆の臨床的研究

池田研二 16

3. 前方型痴呆の臨床診断基準作成に関する研究

田邊敬貴 20

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

. 23

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

今年度も昨年度と同様、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、昨年度に DLB の 22 剖検例を対象として病理学的観点から DLB を 6 亜型に分類し、CDLB 診断ガイドラインとの対比を行い、DLB とアルツハイマー型痴呆(AD)の典型例の臨床的鑑別点を明らかにした。今年度は DLB の臨床・病理診断基準の作成を前提として、DLB の精神症状を検討し、人物と小動物幻視、錯視、変形視、実体的意識性、人物と場所誤認、カブグラ症状、重複記憶錯誤が DLB に特徴的であり、これらは DLB の臨床診断に有用な指標であることを示した。また、病理学的に、レビー小体とレビー関連神経突起からなるレビー病理変化は、神経細胞のなかで軸索末端→細胞体→樹状突起の順に進展し、脳内では扁桃核→辺縁系皮質→新皮質の順に進展することを示した。また、レビー病理変化を stage I ~ stage IV の 4 段階に分類できること、レビー病変とアルツハイマー病変は密接に関連して進展することを明らかにした。

田邊は FTD の臨床像を検討し、常同行動と食行動異常（食欲の増加、甘いものなどを好む嗜好の変化）に注目し、これらが FTD のような前方型痴呆で高頻度にみられ、他の痴呆群との鑑別に有用であることを明らかにした。

池田は、非アルツハイマー型変性痴呆(NADD)の多くで細胞内に異常凝集する蓄積たんぱく（封入体）を伴っていることに注目し、これらの封入体の免疫組織学的検討により NADD の分類を試み、NADD を次の 4 群に分けた。①ニューロンが一次的におかされ、tau の 6 アイソフォームが発現し、神経原線維変化（NFT）が指標となる②ニューロンとグリアがともに一次的におかされ、tau のアイソフォームとして 4 リピートか 3 リピートのいずれかが発現し、封入体はグレイン、プレタングル、NFT、ピック小体と種々の形態をとる③ α -synuclein が異常沈着し、DLB がこれに相当する④プリオンたんぱくの異常蓄積が問題となることを示した。

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 dementia(NADD)の臨床診断基準を作成することを目的とするが、NADDには多数の疾患が含まれるので、今回の研究では頻度が高いレビー小体型痴呆(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、すでに蓄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 27 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、幻視を中心とする視覚異常の有無や性状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、これらの知見や CDLB 診断基準に基づいて診断した DLB の臨床例についても同様に臨床所見を検討した。さらに、アルツハイマー型痴呆(ATD)の 30 剖検例の臨

床像とを対比させ、DLB と ATD 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および横浜市大精神医学教室に保存されている FTD の 40 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や基底核変性の程度を詳細に検討した。今年度は、これらの臨床病理所見に基づいて FTD と診断した 150 例の臨床例を、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、その病型分類を行った。昨年度は精神症状を Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いて検討したが、今年度は常同行動と食行動異常に焦点を当て、常同行動評価スケール (Stereotypy Rating Inventory) を作成し、ATD や血管性痴呆(VaD)との対比を行った。なお、臨床例については、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。

病的には、視点を広めて NADD そのものの分類を種々の tau 抗体を使用して試みた。

C.研究結果

小阪・井関は主に DLB を担当し、池田・田辺は主に FTD を担当し、全体を小阪が統括した。

DLB については、昨年度、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、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た。そして、それぞれの臨床像の特徴を検討した。今年度は、さらに症例数を増やし、DLB27 剖検例について、まず病理学的に、レビー小体とレビー小体関連神経突起よりなるレビー病理変化の進展様式を免疫組織化学を用いて検討した。その結果、レビー病理変化は、神経細胞内では軸索末端→細胞体→樹状突起の順に進展すること、大脳内では扁桃核→辺縁系皮質→新皮質の順に進展することを明らかにした。さらに、この進展様式に基づきレビー病理変化を stage I から stage IV の 4 段階に分類した。また、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化、特に神経原線維変化との関係を検討するため、海馬における進展様式を詳細に調べた。その結果、レビー小体は CA3-4 と支脚—CA1 に、神経原線維変化は CA2 と支脚—CA1 に最も頻繁に出現し、これらは perforant pathway の変性と関連して出現していることを明らかにした。これらより、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化は互いに関連して進展することが示唆された。次に、DLB 臨床診断基準で probable DLB と診断した 8 臨床例の臨床症状を検討し、人物と小動物の幻視の他に、錯視、変形視、実体的意識性、人物と場所の誤認、カプグラ症状、重複記憶錯誤が特徴的で、これらの精神症状

は認知機能低下が軽い時期に顕著であることが示された。

FTD については、臨床研究として、昨年度は 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たが、今年度は FTLD にみられる常同行動と食行動異常に焦点を当てて臨床例で検討した。FTLD26 例、ATD46 例、VaD26 例について、新たに考案した常同行動評価スケールで検討し、さらに FTLD48 例と ATD43 例について、ケンブリッジ大と共同で開発した食行動評価尺度で検討した結果、常同行動については FTLD 群では常同行動 5 項目のすべてが ATD 群や VaD 群と比べて有意に高頻度に見られ、食行動については食欲、嗜好の変化、食習慣の項目が FTLD 群で有意に高頻度に見られることが示された。

病理学的に、昨年度は Lund・Manchester グループによるピック病型と MND 型の剖検例 34 例について検討したが、今年度は少し視点を広めて非アルツハイマー型痴呆 NADD そのものの分類を試みた。NADD の分類についてはすでに小阪の分類があるが、今回は NADD の多くは細胞内に異常に蓄積するたんぱく(封入体)を伴っていることに注目して、主に種々の tau 抗体を使用して NADD の病理学的分類を試みた。その結果、NADD は次の 4 群に大別されることを明らかにした。一群は、ニューロンが一次的におかされるもので、tau の 6 アイソフォームが発現し、神経原線維変化(NFT)が指標となる。二群は、

ニューロンとグリアがともに一次的におかされるもので、その tau のアイソフォームとして 4 リピートか 3 リピートのいずれかが発現し、出現する封入体はグレイン、プレタングル、NFT、ピック小体と種々の形態をとる。その他、三群は α -synuclein が異常沈着し、DLB がこれに相当し、四群はプリオンたんぱく質の異常蓄積が問題となる。

D. 考察

今回の研究では DLB と FTD に焦点を当てて、剖検脳を基に臨床病理学的に検討した。

DLB については、昨年度は 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。今回は、まず DLB の痴呆以外の精神症状に焦点を当てて検討したところ、認知機能低下が軽度の時期に精神症状が顕著に現れ、その内容として人物と小動物の幻視、錯視、変形視、実体的意識性、人物と場所誤認、カプグラ症状、重複記憶錯誤が特徴的であった。抑うつや被害妄想もみられるが、それらは認知機能低下や幻覚に基づく二次的なものと考えられた。この DLB に特徴的な精神症状は、主に視覚性認知障害に基づくものと考えられ、パーキンソン病でみられるレボドパ起因性の精神症状に類似しており、また最近 DLB の SPECT や PET 研究で話題になっている後頭葉の血流低下や代謝低下との関連が示唆され、中脳—辺縁系の障害と視覚野—辺縁系の異常の相互作用により引き起こされる可能性が示唆される。

病理学的には、今回の研究で神経細胞内、

大脳内でのレビー病理変化の進展様式が明らかになった。そして、これに基づいてレビー病理変化を stage I から stage IV の 4 段階に分類することにより客観的基準に基づいて DLB の病理学的亜型を分類することが可能となる。また、レビー小体と神経原線維変化がともに海馬内で perforant pathway の変性と密接な関連をもって形成されること、またレビー病変とアルツハイマー病変が神経細胞内のみならず、軸索末端でも共存することが明らかになり、両者が密接に関連しながら進展することが示唆された。

今年 9 月にイギリスのニューキャッスル・アポンタインで DLB の第 3 回国際ワークショップが開催され、小阪が第 1・2 回に続いて講演することになっており、今回の研究データに基づいて新しい DLB の診断基準の作成に関与したい。

次に、FTD については、昨年度は病理学的に FTD のうちピック病型をピック小体を伴う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、さらに MND 型を痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症 ALS とそれを伴わない ALS に分けて、臨床診断基準を作成するのがよいことを指摘した。今回は、もう少し視点を広めて非アルツハイマー型変性痴呆 NADD の病理学的分類を種々の抗体を使用して試みた。NADD の病理学的診断としては小阪の分類があるだけであるが、今回は NADD のなかの tauopathy に焦点を当てて検討したところ、ニューロンが一次的におかされる群では tau の 6 アイソフォームが発

現する NFT が指標となり、ニューロン・グリアがともに一次的におかされる群では tau のアイソフォームのうち 3 リピートか 4 リピートが発現し、グレイン、プレタングル、NFT、ピック小体といったさまざまな形態を示すことが明らかになった。また、その他に、 α -synuclein が異常沈着する DLB やプリオンたんぱくが異常沈着するプリオン病が分類されることを示した。

一方、FTLD の臨床例の検討では、昨年度は FTD の行動異常/精神症状として、特に無関心と常同行動が重要であることを指摘したが、今年度は、常同行動と食行動異常に焦点を当て、常同行動評価尺度や食行動評価尺度を用いて検討し、DLB では常同行動や食行動異常が明らかに多く、これが ATD などとの鑑別診断上重要であることを指摘した。来年度は、これらの所見に加え、文献例の検討を含め、病理像を考慮したうえでの臨床診断基準の作成を試みたい。

E. 結論

二年目の今回は、NADD の病理学的分類を試み、さらに DLB と FTD の剖検例を基礎として、それらの臨床的・病理学的特徴を検討した。

DLB では、痴呆が軽度のうちから人物と小動物の幻視、錯視、変形視、実体的意識性、人物と場所誤認、カプグラ症状、重複記憶錯誤が特徴的に出現し、臨床診断上重要であると考えた。さらに、これらは視覚認知の異常と考えられ、画像で指摘されている後頭葉の

血流低下との関連が示唆された。DLB の病理学的研究では、レビー病理が軸索末端から細胞体へ、そして樹状突起へと進展すること、大脳内では扁桃核、辺縁系皮質、新皮質の順に進展すること、レビー病変と神経原線維変化はともに海馬内で perforant pathway の変性と密接に関連すること、またともに神経細胞内で密接に関連して進展することを指摘した。

FTD の臨床研究からは、常同行動と食行動異常が診断上利用しうることを明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

I. 論文発表

Kosaka K, Iseki E: Neuropathology of dementia with Lewy bodies. In: *Advances in Behavioral Biology Vol 51 Mapping the Progress of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease*(ed. Mizuno Y, Fisher A, Hanin J) Klumer Academic/ Plenum Publishers, New York, pp 477-481, 2002

小阪憲司. レビー小体型痴呆 総合臨床 51:100-104,2002

小阪憲司: レビー小体型痴呆の診断と治療 臨床と研究 49:65-70,2002

Iseki E, Takayama N, Marui W, Ueda K, Kosaka K: Relationship in the formation processs between neurofibrillary tangles and Lewy bodies in the hippocampus of

dementia with Lewy bodies. J Neurol Sci 195:85-91,2002

Iseki E, Takayama N, Furukawa Y, Marui W, Nakai T, Miura S, Ueda K, Kosaka K: Immunohistochemical study of synuclein-1 in brains of patients with dementia with Lewy bodies –synuclein-1 is non-specifically implicated in the formation of different neuronal cytoskeletal inclusions. Neurosci Lett 326:211-215,2002

Iseki E, Marui W, Nihashi N, Kosaka K: Psychiatric symptoms typical of patients with dementia with Lewy bodies – similarity to those of levodopa-induced psychosis. Acta Neuropsychiatrica 14:237-241,2002

Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, Takeda A, Castellani RJ, Smith MA, Perry G: Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of dementia with Lewy bodies. Clin Neurosci Neuropathol 13:2035-2039,2002

Uchikado H, Iseki E, Tsuchiya K, Togo T, Katsuse O, Ueda K, Kato M, Kosaka K: Dementia with Lewy bodies showing advanced Lewy pathology but minimal Alzheimer pathology-- Lewy pathology causes neuronal loss including progressive dementia. Clin Neurosci Neuropathol 21:269-277,2002

Marui W, Iseki E, Nakai T, Miura S, Kato M, Ueda K, Kosaka K: Progression and staging of Lewy pathology in brains from patients

with dementia with Lewy bodies. J Neurol Sci 195:153-159,2002

丸井和美、二橋那美子、井関栄三、小阪憲司：レビー小体型痴呆患者にみられる精神症状の特徴 臨床精神医学 31:657-664,2002

2. 学会発表

Kosaka K: Pathological investigation of Dementia with Lewy bodies and related disorders. 9th International Conference : Peace through Mind/ Brain Science, Hamamatsu, January 2002

Kosaka K: Clinical and neuropathological aspects of dementia with Lewy bodies. 26th International Congress for Internal Medicine, Kyoto, May 2002

Kosaka K: Dementia with Lewy bodies. DLB Meeting, Stockholm, July 2002

Kosaka K: Clinical and pathological aspects of dementia with Lewy bodies. Shanghai Neurology Congress, Shanghai 2002

小阪憲司：レビー小体病の脳病理 第43回日本神経病理学会 2002

丸井和美、井関栄三、加藤雅紀、小阪憲司：レビー小体型痴呆におけるカテコラミン作動性神経細胞の変性に関する免疫組織化学的検討 第43回日本神経病理学会 2002

勝瀬大海、井関栄三、丸井和美、小阪憲司：レビー小体型痴呆脳におけるレビー小体の形成過程と軸索輸送障害との相関 第43回日本神経病理学会 2002

布村明彦、千葉茂、小阪憲司：Lewy 小体型
痴呆脳における神経細胞内 FNA の酸化 第
43 回日本神経病理学会 2002

布村明彦、千葉茂、小阪憲司：レビー小体型
痴呆脳における神経細胞 β アミロイドと α シ
ヌクレインの共存 第 21 日本痴呆学会
2002

堀本佳彦、松本光弘、赤津裕康、小鹿幸生、
小阪憲司：レビー小体病剖検例の臨床像 第
44 回日本神経学会 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

診断基準の作成を前提としたレビー小体型痴呆の臨床・病理学的研究

分担研究者 井関栄三 横浜市立大学医学部精神医学教室・助教授

研究要旨

レビー小体型痴呆(DLB)の診断基準の作成を前提とした臨床・病理学的研究を行った。DLB 患者にみられる精神症状を検討した結果、人物と小動物幻視、錯視、変形視、実態的意識性、人物と場所誤認、カプグラ症状、重複記憶錯誤が特徴的であり、これらは認知機能低下が軽度の段階で認められることから、DLB の臨床診断に最も有用な指標となることが示された。また、精神症状と薬物反応性は病理学的亜型である新皮質型と辺縁型に特徴ある対応を示した。一方、DLB 剖検例を用いて病理診断の指標であるレビー病理変化の進展様式を検討した結果、レビー病理変化は軸索末端、細胞体、樹状突起の順に神経細胞内で進展し、扁桃核、辺縁系皮質、新皮質の順に大脳内で進展することが示された。これらを定量的に評価することにより、レビー病理変化の進展様式は stage I～IV の 4 段階に分類された。また、レビー病理変化とこれに併存するアルツハイマー病理変化は、互いに関連して進展することが示された。

A. 研究目的

レビー小体型痴呆(DLB)はアルツハイマー型痴呆に次いで多いとされる変性疾患で、1995 年に臨床・病理診断基準が作成された。臨床診断基準は、認知機能低下を必須所見とし、動揺性認知障害・幻視・パーキンソニスムなどの中核所見の有無により、probable DLB と possible DLB に分かれる。現在、この臨床診断基準により DLB の臨床診断がなされているが、その診断精度は不十分である。その理由として、DLB には病理学的多様性があり、それによって臨床所見が異なることが上

げられ、昨年度の研究で DLB を複数の病理学的亜型に分類し、臨床所見との対応を検討した。DLB の臨床診断が困難な他の理由として、診断に必要な認知機能低下とパーキンソニスムは初期には軽度であり、特異性に乏しいことが上げられる。その点、幻視を主とする精神症状の特異性は高いが、幻視以外の精神症状の特徴は十分検討されておらず、またパーキンソン病患者に抗パーキンソン病薬が投与された際の精神症状と区別が困難である。今回の臨床研究は、抗パーキンソン病薬投与以前にみられる DLB の精神症状の特徴を明らか

にし、臨床診断の精度を上げることにある。また、DLB の病理診断に関しては、昨年度の研究で DLB を病理学的亜型に分けて診断することが必要であることを示したが、亜型分類の客観的基準が明瞭でなく、また診断の指標となるレビー小体と併存するアルツハイマー病理変化との関係が明瞭でなかった。今回の病理学的研究は、レビー小体とレビー小体関連神経突起からなるレビー病理変化の進展様式を明らかにし、アルツハイマー病理変化との関係を検討することにより、DLB の客観的基準による亜型分類と正確な病理診断を行うことにある。精度の高い臨床診断と正確な病理診断は、初老期・老年期の痴呆性疾患の中での DLB の頻度を明らかにするという厚生行政上の観点から必要であり、早期により適切な治療を行う上でも重要であると考えられる。

B. 研究方法

横浜市立大学医学部附属病院老人性痴呆疾患治療研究センター外来に通院し、臨床診断基準で probable DLB とされた 8 名を臨床研究の対象とした。精神症状はいずれも抗パーキンソン病薬投与以前にみられたものに限った。これらの患者について、精神症状以外に、臨床所見（年齢、性別、パーキンソニズムの初発年齢と症状、経時的な HDS-R・MMSE・WAIS-R スコア）と画像所見（経時的な MRI・SPECT 所見）を検討した（表 1）。

次に、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、臨床的に認知機能低下を示し、病理学的にレビー小体の出現を伴っていた DLB の 27 剖検例を病理学的研

究の対象とした。4%PFA 固定パラフィン切片について、レビー小体とレビー小体関連神経突起よりなるレビー病理変化の進展様式を免疫組織化学を用いて検討した。免疫組織化学は、レビー病理変化を高感度に認識する抗 α -シヌクレイン抗体を用い、ABC 法により行った。また、ビプラトーム切片での免疫電顕による検討も合わせて行った。レビー病理変化の出現量は、扁桃核・海馬・島皮質・中側頭葉皮質・上前頭葉皮質において定量的に検索された。さらに、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化の関係を明らかにするため、海馬におけるレビー小体と神経原線維変化の進展様式を、抗 α -シヌクレイン抗体と抗タウ抗体を用いた免疫組織化学を用いて検討し、両者の出現量と共存率の定量的評価を行った。（倫理面への配慮）

DLB 患者を対象とした臨床研究は、臨床症状の評価・画像検査・治療を含めて、通常の診療行為の範囲でなされ、結果の報告にあたっては本人ないし家族の同意を得ている。病理学的研究の対象とした DLB 剖検例は、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

8 名の DLB 患者において、人物ないし小動物幻視、人物および場所の誤認は共通してみられ、しばしば初発症状であった。錯視、変形視と実体的意識性、カプグラ症状と重複記憶錯誤もしばしばみられた。この他には、抑うつ状態と被害妄想が認められた（表 2）。こ

これらの精神症状はいずれも認知機能低下が軽度の時期に顕著であった。パーキンソニズムが先行し認知機能低下の進行が緩徐な5例では、抗パーキンソン病薬の投与後も精神症状は悪化することなく持続したが、認知機能低下が先行し進行の早い3例では、抗パーキンソン病薬の投与後に精神症状は悪化してせん妄をきたした。頭部MRIでは、側頭葉内側部に強調される萎縮と軽度のびまん性大脳萎縮がみられた。脳SPECTでは、後頭葉の血流低下が8例中5例にみられたが、いずれも他部位の血流低下を伴っていた。

レビー病理変化は抗 α -シヌクレイン抗体で認識されることを特徴とし、レビー小体とレビー小体関連神経突起よりなる。レビー病理変化の進展様式が光顕および電顕での α -シヌクレインの蓄積様式によって検討され、神経細胞内のレビー病理変化は軸索末端、細胞体、樹状突起の順に進展していた。また、大脳皮質内ではV-VI層、III層、II層の順に、大脳内では扁桃核、辺縁系皮質、新皮質の順に進展していた。この進展様式に基づく定量的検討結果から、レビー病理変化の進展はstage I~stage IVに分けられた(表3)。検索した27例の内訳は、stage Iが3例、stage IIが11例、stage IIIが7例、stage IVが6例であった。一方、海馬におけるレビー病理変化とアルツハイマー病理変化の進展様式が、光顕および電顕での α -シヌクレインとタウの蓄積様式により検討され、レビー小体は海馬CA3-4と支脚-CA1に、神経原線維変化はCA2と支脚-CA1に最もしばしば認められた。これらは海馬内 perforant pathway の変性と関連

しており、レビー小体と神経原線維変化は各々、perforant pathway の非貫通路と関連してCA3-4とCA2に、貫通路と関連して支脚-CA1に形成されていた(図1)。レビー小体と神経原線維変化は支脚-CA1でしばしば同一神経細胞内に共存し、構成要素である α -シヌクレインとタウは軸索末端でも共存していた。

D. 考察

今回のDLB患者の臨床研究では、認知機能低下が軽度の時期に精神症状が顕著にみられ、人物と小動物幻視、錯視、変形視、実体的意識性、人物と場所誤認、カプグラ症状、重複記憶錯誤が特徴的であった。その他、抑うつ状態と被害妄想もみられたが、認知機能低下や幻覚に基づく二次的なものと考えられた。これらのDLBに特徴的な精神症状は、主に視覚性認知障害に基づいていると考えられ、パーキンソン病患者に抗パーキンソン病薬を投与した際にみられるレボドパ起因性精神病の精神症状と基本的に同一である。レボドパ起因性精神病の精神症状の生成機序には中脳-辺縁系ドパミン作動性神経系の障害が推定されているが、DLB患者の精神症状にも同様の障害の存在が考えられる。DLB患者に特徴的な所見としてSPECTやPETで後頭葉の血流低下や糖代謝能低下が示されおり、DLB患者にみられる視覚性認知障害は、中脳-辺縁系の障害と視覚野-辺縁系の異常の相互作用により引き起こされる可能性が示唆される。

昨年度の病理学的研究で、DLB剖検例は、レビー小体の部位別頻度から、辺縁型・新皮質型・大脳型などに分けられ、アルツハイマ

一病理変化の程度から、純粋型・通常型・アルツハイマー病型などに分けられた。ただし、レビー病理変化の進展様式とアルツハイマー病理変化との関係が明らかでなかったため、これらの病理学的亜型の相互関係が不明瞭であった。今回の病理学的研究で、神経細胞内、大脳皮質内、大脳内でのレビー病理変化の進展様式が明らかとなった。これに基づいてレビー病理変化を stage I~IV の 4 段階に分類することにより、客観的基準に基づいて DLB の病理学的亜型を分類することが可能となった。また、海馬のレビー病理変化とアルツハイマー病理変化の関係については、レビー小体と神経原線維変化は各々好発部位をもって認められるが、これらは海馬内 perforant pathway の変性と密接な関連をもって形成されることが示され、両者の進展様式の関係が示唆された。また、神経細胞体のみならず軸索末端でもレビー病理変化とアルツハイマー病理変化が共存することから、神経細胞内でも両者は関連して進展することが示唆された。

E. 結論

DLB 患者の精神症状は視覚性認知障害に特徴づけられ、認知機能低下やパーキンソニスムの軽度の時期から認められることから、DLB の臨床診断に最も有用な指標となることが示された。また、レビー病理変化の進展様式が明らかとなり、進展段階の基準が示されたこと、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化の関係が示されたことにより、DLB の病理学的亜型を客観的に分類することが可能となった。今年度の研究結果から、次年度に精度

の高い DLB の臨床診断基準と客観的で正確な病理診断基準を作成する準備が整ったと考えられる。

F.

1. 論文発表

1) Katsuse O, Iseki E, Suzuki K, Kosaka K: Frequency and distribution of TUNEL-positive neurons in brains of dementia with Lewy bodies: comparison with those in brains of Alzheimer's disease. *Neuropathology* 21: 272-277, 2001

2) Iseki E, Marui W, Nishashi N, Kosaka K: Psychiatric symptoms typical of patients with dementia with Lewy bodies: similarity to those of levodopa-induced psychosis. *Acta Neuropsychiatr* 22: 237-241, 2002

3) 丸井和美, 井関栄三, 二橋那美子, 小阪憲司: レビー小体型痴呆患者にみられる精神症状の特徴. *臨床精神医学* 31: 657-664, 2002

4) Marui W, Iseki E, Nakai T, Miura S, Kato M, Ueda K, Kosaka K: Progression and staging of Lewy pathology in brains from patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 195: 153-159, 2002

5) Iseki E, Takayama M, Marui W, Ueda K, Kosaka K: Relationship in the formation process between neurofibrillary tangles and Lewy bodies in the hippocampus of dementia with Lewy bodies brains. *J Neurol Sci* 195: 85-91, 2002

6) Iseki E, Takayama N, Furukawa Y, Marui W,

Nakai T, Miura S, Ueda K, Kosaka K: Immunohistochemical study of synphilin-1 in brains of patients with dementia with Lewy bodies: synphilin-1 is nonspecifically implicated in the formation of different neuronal cytoskeletal inclusions. *Neurosci Lett* 326: 211-215, 2002

7)Uchikado H, Iseki E, Tsuchiya K, Togo T, Katsuse O, Ueda K, Kato M, Kosaka K: *Clin Neuropathol* 21: 269-277, 2002

8)Odawara T, Iseki E, Furukawa Y, Suzuki K, Hino H, Kosaka K: Degeneration of Pick bodies visualized by methenamine-silver staining and immunohistochemistry. *Neuropathology* 22: 34-39, 2002

9)Iseki E, Tsunoda S, Suzuki K, Takayama N, Akatsu H, Yamamoto T, Kosaka K: Regional quantitative analysis of NFT in brains of non-demented elderly persons: comparisons with findings in brains of late-onset Alzheimer's disease and limbic NFT dementia. *Neuropathology* 22: 34-39, 2002

10)Takayama N, Iseki E, Yamamoto T, Kosaka K: Regional quantitative study of formation process of neurofibrillary tangles in the hippocampus of non-demented elderly brains: comparison with late-onset Alzheimer's disease brains. *Neuropathology* 22: 147-153, 2002

11)Odawara T, Iseki E, Kanai A, Arai T, Katsuragi T, Hino H, Furukawa Y, Kato M, Yamamoto T, Kosaka K: *Clinicopathological*

study of two subtypes of Pick's disease in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15: 19-25, 2003

2. 学会発表

1)塩崎一昌, 井関栄三, 日野博昭, 小阪憲司: ヒト海馬領域におけるムスカリン性アセチルコリン受容体量 m2 および m3 サブタイプの局在—免疫組織化学的検討. 第24回日本生物学的精神医学会, 大宮, 2002, 4

2)井関栄三, 鈴木京子, 高山典子, 丸井和美, 勝瀬大海, 都甲崇, 山本孝之, 小阪憲司: タウオパシーとしてのレビー小体型痴呆. 第43回日本神経病理学会, 東京, 2002, 5

3)日野博昭, 井関栄三, 小田原俊成, 小阪憲司: FTDP-17 (N296H)脳に特徴的なタウ陽性アストログリアの機能異常に関する免疫組織化学的検討. 第43回日本神経病理学会, 東京, 2002, 5

4)古川良子, 井関栄三, 日野博昭, 小田原俊成, 小阪憲司: ピック嗜銀球を欠く非定型ピック病脳に出現するユビキチン関連タンパク質の出現, 消長についての検討. 第43回日本神経病理学会, 東京, 2002, 5

5)丸井和美, 井関栄三, 加藤雅紀, 小阪憲司: レビー小体型痴呆脳におけるカテコラミン作動性神経細胞の変性に関する免疫組織化学的検討. 第43回日本神経病理学会, 東京, 2002, 5

6)勝瀬大海, 井関栄三, 丸井和美, 高山典子, 小阪憲司: レビー小体型痴呆脳におけるレビー小体の形成過程と軸索輸送障害との関連. 第43回日本神経病理学会, 東京, 2002, 5

7)丸井和美, 井関栄三, 杉山直也, 松村雄彦,
鈴木京子, 小田原俊成, 日野博昭, 小阪憲司:
プレセニリン 1 遺伝子異常を持つ家族性アルツ
ハイマー病の 1 家系—臨床経過の共通性と発症
の若年化について. 第 17 回日本老年精神医学
会, 金沢, 2002, 6

8)小田原俊成, 塩崎一昌, 井関栄三, 日野博
昭, 加藤雅紀, 小阪憲司: 非定型ピック病脳
におけるムスカリン性アセチルコリン受容体
量の変化. 第 21 回日本痴呆学会, 2002, 10

症例	年齢	性別	病歴	認知症 診断	HDS-R MMSE	WAIS-R IQ	脳波	CT
1	68	F	65歳 寡動	66歳 記銘障害	25/30 (68) 26/30 (68)	74 (68)	内側側頭葉 軽度萎縮	側頭・頭頂・後頭葉 の血流低下
2	70	M	65歳 寡動・振戦	66歳 記銘障害	24/30 (70) 26/30 (70)	100 (70)	内側側頭葉 軽度萎縮	側頭・頭頂・後頭葉 の血流低下
3	72	M	65歳 寡動・振戦	64歳 記銘障害	21/30 (67) 23/30 (67)	75 (67)	内側側頭葉 中等度萎縮	前頭・側頭・頭頂葉 の血流低下
4	75	M	73歳 寡動	70歳 記銘障害	15/30 (75) 18/30 (75)	54 (75)	内側側頭葉 中等度萎縮	前頭・側頭・頭頂葉 の血流低下
5	75	M	73歳 寡動・振戦	74歳 記銘障害	21/30 (74) 26/30 (74)	75 (75)	内側側頭葉 軽度萎縮	側頭・頭頂・後頭葉 の血流低下
6	78	F	77歳2ヵ月 振戦	77歳6ヵ月 記銘障害	26/30 (77) 25/30 (77)	80 (78)	内側側頭葉 軽度萎縮	前頭・頭頂葉 の血流低下
7	78	M	74歳 寡動・振戦	76歳 記銘障害	20/30 (77) 20/30 (77)	78 (78)	内側側頭葉 軽度萎縮	側頭・頭頂・後頭葉 の血流低下
8	80	M	77歳 寡動・振戦	75歳 記銘障害	12/30 (80) 16/30 (80)	III- *(80)	内側側頭葉 中等度萎縮	前頭・側頭葉 の血流低下

HDS-R: 長谷川式簡易痴呆スケール改訂版, MMSE: Mini-Mental State Examination,
WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence, Scale-Revised, *Raven Colored Matrices

表1 対象8例の臨床所見

症例	初発	認知症	振戦	寡動	記銘障害	軽度萎縮	中等度萎縮	血流低下
1	初	○			○	○		○
2	初		○			○	○	
3	初	○		○	○	○	○	○
4		○	○	○		○		初
5		初		○			○	○
6		初			○	○	○	
7		○	初	○				○
8		初				○	○	○

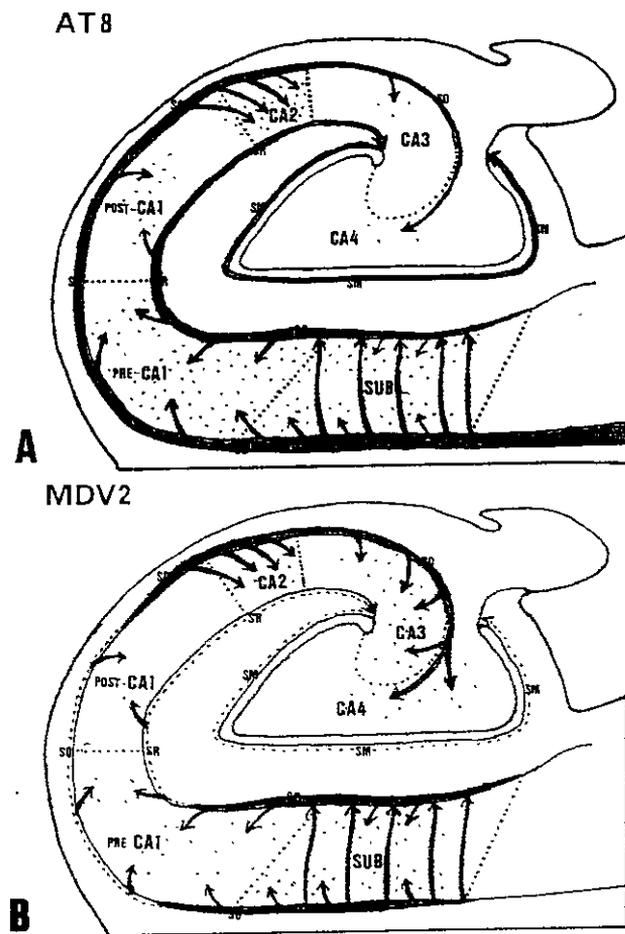
初: 初発症状

表2 対象8例にみられた精神症状

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Amygdala (cortico-accessory basal nuclei)	+ (+)	++ (+ ~ ++)	+++ ~ ++++ (+++ ~ ++++)	+++ ~ ++++ (-+ ~ ++++)
Limbic cortex (layers V-VI)	+ (- ~ ±)	+ ~ ++ (+ ~ ++)	++ (++)	+++ ~ ++++ (++++)
Neocortex (layers V-VI)	± (-)	± ~ + (- ~ ±)	+ ~ ++ (± ~ +)	+++ ~ ++++ (+ ~ ++)

The number of LB-related neurites is given in parentheses. The number of LB; (-) absent, 0 < (±) ≤ 1, 1 < (+) ≤ 3, 3 < (++) ≤ 9, 9 < (+++). The number of LB-related neurites; (-) absent, 0 < (±) ≤ 5, 5 < (+) ≤ 25, 25 < (++) ≤ 100, 100 < (+++).

表3 レビー病理変化の進展段階の基準



(A) Schema of NFT formation process in the hippocampus based on AT8-immunostaining. NFT are frequently formed in the CA2 related to the stratum oriens and in the subiculum-pre-CA1 chiefly related to the stratum radiatum. SUB: subiculum, SO: stratum oriens, SR: stratum radiatum, SM: stratum moleculare. (B) Schema of LB formation process in the hippocampus based on MDV2-immunostaining. LB are frequently formed in the CA3-4 related to the stratum oriens and in the subiculum-pre-CA1 chiefly related to the stratum radiatum.

図1 神経原線維変化(A)とレビー小体(B)の進展様式

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

孤発性非アルツハイマー型変性痴呆には多くの変性疾患が属し、これらの変性疾患のほとんどが細胞内に異常凝集する蓄積蛋白（封入体）を伴っている。このような封入体は遺伝子変異を伴う疾患に出現する封入体と共通していることから、封入体の解析は孤発性変性疾患の病因を解明する鍵となるとともに、疾患の神経病理分類に応用できる。このような観点から、異常凝集タウを中心とした封入体の検討を行い、いくつかの成果を得た。得られた成果とこれまでの知見をもとに非アルツハイマー型変性痴呆の分子病理学的疾患分類を行った。

A. 研究目的

前頭側頭型痴呆（FTD）に属するタウ蛋白異常疾患であるピック小体病（PBD）、皮質基底核変性症（CBD）、進行性核上性麻痺（PSP）、ユビキチン封入体（UI）を伴う葉性萎縮（ULA）に出現する封入体の免疫組織化学、生化学的分析により疾患の分子病理学的相違を明らかにして、病因の解明に寄与するとともに正確な神経病理分類を行うことを目的とする。

B. 研究方法

神経病理診断の確定した剖検症例から、UIを伴う前頭側頭型痴呆（ALS-D 1例、ULA 4例）、CBD4例、PSP3例、PBD3例に加えて、対照としてアルツハイマー型痴呆（ATD）8例を検索対象とした。タウタンパク異常疾患についてはタウ分子のN端からC端までの各領域を認識する11種類の抗体で検討す

るとともに、SDS可溶性および不溶性画分のイムノプロットを検討した。UIが出現する前頭側頭型痴呆については、上記のタウタンパク異常疾患を対照例として、N端およびC端特異的なp62抗体を含む各種の免疫抗体で検討するとともに、封入体陽性細胞種を同定するために免疫二重染色を行った。

C. 研究結果

1) UIを伴う5例の前頭側頭型痴呆の封入体の免疫組織化学的な性質は共通しており、ユビキチン以外にはp62抗体にのみ陽性を示した。P62に対しては神経細胞に加えてユビキチン抗体に陰性を示すグリア内封入体が発見された。免疫二重染色の結果、これらの封入体はオリゴデンドログリアと一部はアストロサイト由来であった。2) PSP, CBDのタウ陽性封入体はともに4リピートタウで構成され免疫組織化学的な相違はみられないが、

SDS 不溶性画分のイムノプロットで検出されるタウのフラグメントは CBD 42kDa、PSP 37kDa であり、両疾患の間にはじめて化学的な相違を発見した。3) PSP、CBD のタウ陽性封入体の検出において、微小管結合領域を認識する抗体に対しては蟻酸処理が必要であったが PBD、AD は蟻酸処理を必要としなかった。PSP、CBD ではイムノプロットの結果スミアタウの割合は AD、PBD よりも少なかった。

D. 考察

第1の疾患グループであるタウタンパク異常疾患は大きく分けて、1) ニューロンが冒され、グリア系は二次的な異常にとどまるニューロン疾患群と、2) ニューロンとグリアが一次性に冒されるニューロン・グリア疾患群に分けられる。それぞれの特徴は、ニューロン疾患群はすべてタウの6アイソフォームが発現し、その形態的表現は神経原線維変化(NFT)である。これに対して、ニューロン・グリア疾患群に発現するタウのアイソフォームは4リピートタウか3リピートタウのいずれかに偏った構成を示し、アイソフォームの偏りがあるとグリア系も侵され、出現するタウ凝集物は嗜銀性顆粒、プレタングル、NFT、ピック小体と様々な形態をとる。また、グリアに形成されるタウ凝集物の形態も一様ではない。PSP と CBD はしばしば形態学的に鑑別が困難なことがあるが、タウのフラグメントの相違の発見は両疾患の間にプロセッシングの違いがあることを示しており、最終診断に応用可能である。第2の疾患グループであ

るユビキチン封入体を伴う疾患群は運動ニューロンが侵される群を形成している。p62 はシグナル伝達に関係するユビキチン結合蛋白であり、この疾患群がグリア系をも巻き込んでいる可能性が示された。第3のグループであるシヌクレイン蛋白異常と第4のグループであるプリオン蛋白異常疾患は本分担研究の対象ではないので省略する。

E. 結論

非アルツハイマー型変性痴呆のほとんどに細胞内封入体が発現する。非アルツハイマー型変性痴呆はその構成蛋白により疾患群に分けられる。同じ蓄積蛋白をもつ疾患群であっても疾患ごとに構成する蛋白のアイソフォーム、後修飾、プロセッシングなどの生化学的な相違があり、このような事実は鑑別診断に応用できる。

F.

1. 発表論文

Yokota O, Terada S, Ishizu H, Tsuchiya K, Kitamura Y, Ikeda K, Ueda K, Kuroda S: NACP/ α -synuclein immunoreactivity in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNFC). *Acta Neuropathol* 104: 333-341, 2002

Tsuchiya K, Ikeda K, Niizato K, Watabiki S, Anno M, Taki K, Haga C, Iritani S, Matsushita M: Parkinson's disease mimicking senile dementia of the Alzheimer type: a clinicopathological study of four autopsy cases.

- Neuropathology 22: 77-84, 2002
- Tsuchita K, Nakayama H, Iritani S, Arai T, Niizato K, Haga C, Matsushita M, Ikeda K: Distribution of basal ganglia lesions in diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a clinicopathological study of five autopsy cases. *Acta Neuropathol* 103: 555-564, 2002
- Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, Jellinger K, Lantos PL, Lippa CF, Mirra SS, Tabaton M, Vonsattel JP, Wakabayashi K, Litvan I: Office of rare neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 935-946, 2002
- Tsuchiya K, Ikeda K, Mimura M, Takahashi M, Miyazaki K, Anno M, Shiotsu H, Akabane H, Niizato K, Uchihara T, Tominaga I, Nakano I: Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in amyotrophic lateral sclerosis with dementia: a clinicopathological study of eight autopsy cases. *Acta Neuropathol* 104: 249-259, 2002
- 池田研二: 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型痴呆. 医学のあゆみ, 印刷中, 2003
- Arai T, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H, Yoshida M, Hashizume Y, Tsuchiya K, Oda T, Ikeda K: Neuronal and glial inclusions in frontotemporal dementia with or without motor neuron disease are immunopositive for p62 in humans. *Neurosci Lett* in press, 2003
- Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Tsuchiya K, Iritani S, Ishiguro K, Yagishita S, Odawara T, Iseki E: Different immunoreactivities of the microtubule-binding region of tau and its molecular basis in brains from patients with Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* in press, 2003
- 池田研二: 痴呆性疾患の病理. *クリニカ* 29: 177-182, 2002
- Umahara T, Tsuchiya K, Ikeda K, Kanaya K, Iwamoto T, Takasaki M, Mukai K, Shibata N, Kato S: Demonstration and distribution of tau-positive glial coiled body-like structures in white matter and white matter threads in early onset Alzheimer's disease. *Neuropathology* 22: 9-12, 2002
- Ishihara R, Ide-Ektessabi A, Ikeda K, Mizuno Y, Fujisawa S, Takeuchi T, Ohta T: Investigation of cellular metallic elements in single neurons of human brain tissues. *Neuroreport* 13: 1817-1820, 2002
- Ikeda K: Clinical aspects of senile dementia of tangle-type. A subset of senile dementia in senium separable from late-onset Alzheimer's disease. *Review*