20030236

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 15 年度　　総括・分担研究報告

主任研究者　　小阪憲司

平成 16 年（２００４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鉛分類に関する研究 5

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．FTDの臨床診断基準の妥当性に関する研究ー本邦の剖検例による後方視的研究 16

田邊敬貴

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 20

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

剖検例に基づいた非アルツハイマー型痴呆の臨床的研究

主任研究者　小阪憲司（福祉村病院）

研究要旨

非アルツハイマー型変性痴呆のうちの代表的なレビー小体型痴呆 dementai with Lewy bodies(DLB)と前頭側頭型痴呆 frontotemporal dementia(FTD)に焦点を絞って、臨床病理学的な観点からそれぞれの臨床診断基準の作成を目的とした。そのためには、病理学的に診断が確定した剖検症例を対象とするのがよいと考えた。

小阪・井関は主に DLB の 34 剖検例を対象とした。これらについて、α-synuclein、Aβ、tau の免疫染色を利用した詳細な病理学的検討により、DLB を新皮質型、辺縁型、大脳型、脳幹型に、さらにこれらを純粋型、通常型、AD 型に分類した。それぞれの病型について、個々の症例の臨床像を検討することによって、臨床特徴を明らかにし、臨床診断基準の作成を試みたが、症例が不十分であり、診断基準の作成には至らなかったが、2003 年 9 月の第三回国際ワークショップで小阪が研究結果を報告し、国際的診断基準の作成の際の参考資料を提起することができた。

池田・田邊は主に FTD の 34 剖検例とわが国の文献報告例 28 例を対象とした。自験例については、tau や ubiquitin の免疫染色を利用した詳細な神経病理学的検討により、ピック小体病、非定型ピック病、motor neuron disease(MND)型（ALS-D）に分類し、それぞれの病理学的特徴および臨床特徴を明らかにし、さらにピック病の文献例から国際分類基準の主要項目を検討し、病型別の診断基準の作成を試みたが、まだ個々の症例数が不十分であり、それぞれの臨床特徴を指摘するだけに終わった。

研究目的　非アルツハイマー型変性痴呆 non-Alzheimer degenerative dementias(NADD)には多種多様な疾患が含まれるが、その代表はレビー小体型痴呆 dementia with Lewy bodies(DLB)と前頭側頭型痴呆 frontotemporal dementia(FTD)である。これらにはそれぞれ国際的な診断基準があるが、いずれも問題が多い。それは、必ずしも剖検例で確定診断された症例を対象としているわけではないために、病理学的な病型分類にいちいち対応したものではないために起こっている問題に起因するところが大きい。そこで、この研究では、剖検例で病理学的に確定診断をくだした症例を対象として、病理学的な病型分類を検討し、それぞれの臨床像を解析し、それらの病型に対応する臨床診断基準の作成することを目的とした。

研究方法　DLB および FTD の病理診断が

くだされた剖検例を対象として、神経病理学的・免疫組織化学的手法により詳細な病型分類を行った。

DLB については、横浜市大精神医学教室に保存されている 34 剖検例を対象として病理学的病型分類を行った。さらに、それぞれの症例について臨床像を解析し、それぞれの特徴を抽出することを試みた。

FTD については、東京都精神研に保存されている 36 剖検例を対象として病理学的病型分類を行い、それぞれについて臨床像を一例一例検討し、それぞれの病型の特徴を抽出することを試みた。さらに、わが国のピック病の剖検報告例 28 例について、国際的な臨床診断基準の項目を検討した。

結果と考察

DLB については、34 剖検例の病理学的病型をみると、辺縁型通常型 5 例、辺縁型通常型 11 例、辺縁型 AD 型 0 例、新皮質型純粋型 2 例、新皮質型通常型 10 例、新皮質型 AD 型 6 例であった。それぞれの臨床特徴を検討したところ、発症年齢は辺縁型純粋型および通常型でもっとも高く 81 歳であり、新皮質型通常型および AD 型がこれに次ぎ 76~7 歳で、新皮質型純粋型ではもっとも低く 48.5 歳であった。初発症状は、新皮質型通常型および AD 型では痴呆であり、新皮質型純粋型ではパーキンソニスムであった。辺縁型では、初発症状は純粋型でパーキンソニスム、通常型で痴呆がより多かった。これらの特徴を加味して各病型の臨床診断基準の作成をすることが必要である。

FTD については、FTD36 剖検例を病理学的病型に分類すると、ピック小体病 12 例、非定型ピック病 14 例、MND 型 (ALS=D とも) 10 例であった。これらを対象として病理像・臨床像をさらに詳細に検討した。非定型ピック病 14 例中 8 例に上位運動ニューロン優位の変性を、ALS-D10 例中 9 例に下位運動ニューロンの変性を認めた。臨床的には、上位運動ニューロン変性を認めた非定型ピック病 8 例中 7 例には経過中に錐体路症状が認められた。したがって、非定型ピック病例全体の 50% に錐体路症状が出現していたことが明らかになった。また、萎縮型について検討したところ、側頭葉優位萎縮型はピック小体病よりも非定型ピック病に多く、しかも非定型ピック病では左側優位の萎縮をみることが多かった。したがって、非定型ピック病では語義失語が出現しやすく、14 例中 3 例で意味痴呆の病像を示した。一方、ピック小体病には意味痴呆を示した症例はなかった。また、日本の文献でピック病の剖検報告例 28 例 (男性 10 例、女性 18 例) を検討した。平均年齢は 53.1 歳、平均死亡年齢は 60.9 歳であった。FTD の国際臨床診断基準の主要診断特徴についてみると、「潜在的発症と緩徐な進行」は 100%、「早期からの感情鈍麻」 100%、「社会的対人行動の早期からの障害」は 92.9%、「自己行動の統制の早期からの障害」は 96.4%、「早期からの病識欠如」は 25%に記載されていた。支持的診断特徴では、「自己衛生や身なりの障害」(82.1%)、「転導性の亢進・維持困難」(67.9%)、「口唇傾向と食餌嗜好の変化」(67.9%)、「自発語の低下と節約的發語」(89.3%)、「常同行

動、滞続言語」(71.4%)、「65 歳以前の発症」(92.9%)などが高頻度に認められた。以上の結果を各病型別の臨床診断基準の作成に生かすべきである。

結論　NADD の代表的疾患である DLB と FTD の剖検例を対象としてそれぞれの臨床診断基準の作成を目的としたが、国際的な診断基準では問題が多く、それが病理学的な病型分類に基づいたものでないことに起因することを指摘した。われわれの病型分類を提唱し、それぞれの臨床的特徴を挙げたが、それぞれの臨床診断基準を作成するにはまだ症例数が不十分であり、今後は症例数を増やすとともに、文献報告例を含めて検討する必要性がある。

研究発表

1.　論文発表

Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, et al: Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of dementia with Lewy bodies
NeuroReport 2002:13:2035-2039

Katsuse O, Iseki E, Kosaka K
Immunohistochemical study of the expression of cytokines and nitric symthases in brains of patients with dementia with Lewy bodies
Neuropathology 2003:23:9-15

Katsuse O. Iseki E, Marui W, Kosaka K
Developmental stages of cortical Lewy bodies and their relation to axonal transport blockge in brains of patients with dementia with Lewy bodies
J Neurol Sci 2003:211:29-35

Odawara T, Shoiozaki K, Iseki K, Hino H, Kosaka K
Alteraions of muscarinic acetylcholine receptors in atypical Pick's disease without Pick bodies
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003:74:965-967

Murai W, Iseki E, Kato M, Kosaka K
Degeneration of tyrosine hydroxylase -immunoreactive neurons in the cerebral cortex and hippocampus of patients with dementia with Lewy bodies
Neurosci Lett　2003;340:185－188

Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, Ikari H, Kojima K, Yamamoto T, Otsuka Y, Ojika K, Ueda R, Kosaka K
Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies
J　Neurol　2003;250:530－533

Horimoto y, Matsumoto M, Nakagawa H, Yoasa H, Morishima M, Akatsu H, Ikari H, Yamamoto Y, Kosaka K
Cugnitive *conditions of pathologically* confirmed dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia.
S Neurol Sci 20003;216:105－108

小阪憲司
変性性痴呆疾患の最近の話題
最新神経医学　2003; 8 (1): 5 － 9

小阪憲司
レビー小体型痴呆

老年精神医学雑誌　2003;14:804－810
小阪憲司
パーキンソン病とレビー小体型痴呆―その歴史と臨床病理
精神医学　2003;45:849－854
小阪憲司
レビー小体型痴呆の疫学
Cognition and Dementia　2003; 2 :281－284

2.　学会発表

Kosaka K
Diffuse Lewy Body Disease
3rd International Workshop on DLB and PDD　2003, 9, 17～20 (Newcastle upon Tyne)

小阪憲司
セミナー「痴呆性疾患における薬物療法」
第25回日本生物学的精神医学会　2003, 4, 16（金沢）

小阪憲司
セミナー「非アルツハイマー型変性痴呆の臨床病理―症例を中心に―」
第44回日本神経病理学会　2003, 5, 29～31（名古屋）

古川良子、井関栄三、日野博昭、小田原俊成、池田研二、小阪憲司
ピック嗜銀球を欠く非定型ピック病と運動ニューロン障害を伴う痴呆の剖検脳に出現するユビキチン関連蛋白についての検討
第44回日本神経病理学会　2003, 5, 29～31（名古屋）

丸井和美、井関栄三、加藤雅紀、赤津裕康、小阪憲司
レビー小体型痴呆の病理学的拡がりとアルツハイマー病との境界
第44回日本神経病理学会　2003, 5, 29～31（名古屋）

赤津裕康、細野晃人、山縣英久、近藤都子、武田雅俊、山本孝之、三木哲郎、小阪憲司
剖検例におけるApoEゲノタイプと痴呆性疾患との相関
第22回痴呆学会　2003, 10（東京）

知的所有権の取得状況

1　特許取得　なし
2　実用新案登録　なし
3　その他　なし

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

レビー小体型痴呆における病理学的亜型の臨床診断への適応

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 34 剖検例について、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化に基づく DLB の病理学的亜型の再分類を行った。DLB は、筆者らによるレビー病理変化の stages に基づき、辺縁型と新皮質型に分類され、Braak らによるアルツハイマー病理変化の stages に基づいて、純粋型、通常型、AD 型に分類された。両者の亜型の組み合わせには、レビー病理変化のみならず、アルツハイマー病理変化、黒質の神経細胞脱落、経嗅内野皮質の海綿状態、海馬 CA2-3 のレビー関連神経突起などの DLB 関連病理所見についても連続性がみられた。今回検討した剖検例の臨床所見から、DLB の各亜型で発症年齢・症状・経過に各々特徴があり、ガイドラインの臨床診断基準に亜型ごとの臨床的特徴を加味することにより、DLB の臨床診断の感度を高めることが可能となる。

A.研究目的

DLB の臨床診断は、1995 年の国際ワークショップで提唱され、1996 年に Neurology に掲載された臨床診断基準に基づいてなされており、その後のワークショップで幾つかの追加事項が加わったものの、基本的な部分は変わっていない。すなわち、必須症状は進行性の認知機能低下であり、中核症状として、注意や覚醒レベルの変動を伴う認知機能の動揺、現実的で詳細な内容の繰り返し現れる幻視、パーキンソニスムの出現、の 3 つがあげられており、必須症状に加えて、中核症状の 1 つがあれば possible DLB、2 つがあれば probable DLB と診断される。この他、DLB の支持症状として、繰り返す転倒、失神、一過性の意識障害、向精神薬に対する感受性の亢進、系統的な妄想、幻視以外のタイプの幻覚、があげられている。その後、第 2 回のワークショップで、REM 睡眠行動異常が DLB の発症に先行して高頻度に認められ、また DLB の初期にしばしば抑うつ状態を伴うことが指摘されている。さらに、臨床診断基準ではパーキンソニスムから認知機能低下の出現まで 2 年以上が経過すると Parkinson's disease (PD) with dementia として DLB から区別されるが、両者を区別することの意義も問題となっている。

これまで臨床診断基準の妥当性が検討されてきたが、特異度は 100%近いが、感度はかなり低いことが示されている。要するに、この診断基準は確定診断には有効であるが、スクリーニングには適していないことになる。病理学的にはDLB であったが臨床的にDLB と診断されなかった症例は、 PD ないしAlzheimer's disease (AD)と誤診されていることが多い。感度が低い最も大きな原因として、DLB が均質なものとして臨床診断基準が作られているため、中核から外れた症例はDLB と診断されないことがあげられる。ワークショップでは臨床診断基準のほかに病理診断基準が提唱されており、必須所見としてレビー小体(LB)の出現があげられ、関連所見として海馬 CA2-3 領域のレビー小体関連神経突起 (LB-related neurites)、神経原線維変化(NFT)やアミロイド沈着などのアルツハイマー病理変化、黒質や青斑核など脳幹の神経細胞脱落、経嗅内野皮質の海綿状態などがあげられている。また、LB の分布により、脳幹優位型・辺縁型・新皮質型の 3 つの病理学的亜型に分類されており、DLB が病理学的には均質といえないことが示されている。

今回の研究は、DLB の剖検例を用いて病理学的亜型の再分類を行い、各亜型と臨床所見を対比し、ガイドラインの臨床診断基準に亜型ごとの臨床的特徴を加味することにより、DLB の臨床診断の感度を高めることを目的とする。

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、臨床的に進行性の認知機能低下を示し、病理学的および免疫組織化学的に LB を伴い、DLB と診断された 34 剖検例 (平均年齢 ; 77.7 歳、平均脳重 ; 1145 g) を用いた。臨床所見として、死亡時年齢・経過年数・初発症状を検索した。脳組織は 4%パラフォルムアルデヒドで固定され、扁桃核と海馬を通る大脳半球の前額断面、中脳と橋上部脳幹の水平断面がパラフィンに包埋された。これらの連続切片について、HE 染色などの通常染色に加えて、抗α-シヌクレイン抗体、抗 PHF タウ抗体、抗 Aβ抗体を用いた免疫染色が施行された。また、抗α-シヌクレイン抗体と抗 PHF タウ抗体による二重免疫染色を行った。

検索した全例について、LB と LB-related neurites よりなるレビー病理変化がα-シヌクレイン免疫染色により評価され、NFT とアミロイド沈着よりなるアルツハイマー病理変化がタウおよび Aβ免疫染色により評価された。α-シヌクレイン陽性 LB の数は、扁桃核、辺縁系皮質、新皮質の各部位で計測して(0)～(4)に段階分けされ、α-シヌクレイン陽性 LB-related neurites の程度は(−)～(+++)に分けられた。大脳のレビー病理変化の程度は、LB の数と LB-related neurites の程度に基づく筆者らの staging により stages Ⅰ-Ⅳに分類された (表 1)。アルツハイマー病理変化の程度は、Braak staging により stages Ⅰ-Ⅵと stages A-C に分類された。黒質と青斑核の神経細胞脱落の程度は、HE 染色による残存色素細胞の数が(0)～(4)に段階分けされた。黒質と青斑核のα-シヌクレイン陽性 LB

の数は(0)〜(4)に段階分けされ、α-シヌクレイン陽性LB-related neuritesの程度は(−)〜(+++)に分けられた。また、HE染色による経嗅内野皮質の海綿状態の程度と海馬CA2-3領域のα-シヌクレイン陽性LB-related neuritesの程度が(0)〜(4)に段階分けされた。さらに、α-シヌクレインとタウの二重免疫染色により、扁桃核におけるLBとNFTの共存率が%で示された。

C.研究結果

DLBは、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化の程度に基づいて、病理学的および免疫組織化学的に複数の亜型に分類された。辺縁型、新皮質型は、各々レビー病理変化のstages Ⅰ-Ⅱ、stages Ⅲ-Ⅳに相当し、純粋型、通常型、AD型は、各々アルツハイマー病理変化のstages Ⅰ-Ⅱ/stages 0-A、stages Ⅱ-Ⅲ / stages B-C、stages Ⅳ-Ⅵ / stage Cに相当した。この結果、DLB34例は、レビー病理変化とアルツハイマー病理変化の亜型の組み合わせにより表2のごとく分けられた。通常型は辺縁型と新皮質型ともに最も頻度が高かった。純粋型は辺縁型でより頻度が高かったが、AD型は新皮質型にのみみられた。

全例の黒質と青斑核に色素細胞の脱落とレビー病理変化がみられた。脱落の程度を各亜型ごとに表3に示す。亜型ごとの差違は、青斑核より黒質でより明瞭であった。黒質の神経細胞脱落は新皮質型/純粋型で最も強く、新皮質型/通常型では軽いものから強いものまで様々であった。LBの数とLB-related neuritesの程度を各亜型ごとに表4に示す。黒質のLBの数は新皮質型/通常型で最も多く、新皮質型/純粋型で最も少なかった。LB-related neuritesの程度は、LBの数と必ずしも平行しなかった。

全例に経嗅内野皮質の海綿状態と海馬CA2-3領域のLB-related neuritesを認めた。海綿状態の程度を各亜型ごとに表5に示す。海綿状態は新皮質型/AD型で最も強く、新皮質型/純粋型で最も軽かった。LB-related neuritesの程度を各亜型ごとに表6に示す。新皮質型/純粋型・通常型・AD型、特に純粋型では、多数のLB-related neuritesがみられた。

ほとんどの例で、LBとNFTとが共存する神経細胞がみられた。扁桃核における共存率を各亜型ごとに表7に示す。共存率は新皮質型/AD型で最も高く、新皮質型/通常型がこれに続き、新皮質型/純粋型で最も低かった。

今回検討した34剖検例の臨床所見を各亜型ごとに表8に示す。発症年齢は辺縁型/純粋型・通常型で最も高く、新皮質型/通常型・AD型がこれに続き、新皮質型/純粋型は中年発症であった。初発症状は新皮質型/通常型・AD型では痴呆であり、新皮質型/純粋型ではパーキンソニスムであった。辺縁型では、初発症状は純粋型でパーキンソニスム、通常型で痴呆がより頻度が高かった。

D.考察

DLBの病理診断のためのガイドラインでは、基準を設けてDLBを脳幹優位型・辺縁型・新皮質型の3亜型に分けている。しかし、筆者らがDLBの23剖検例をユビキチンないしα-シヌクレイン免疫組織化学により検討

した結果、この基準を用いるとその多くは新皮質型に属した。このことから、ガイドラインの基準と 3 亜型の分類は実際的ではないと考え、筆者らは LB の部位別出現頻度、アルツハイマー病理変化の程度、黒質の神経細胞脱落の程度に基づいて、DLB をより詳細な亜型に分類した。

しかしながら、これら従来の亜型分類は、LB と LB-related neurites よりなるレビー病理変化の大脳内での進展を十分評価しているとはいえなかった。その後、筆者らは、レビー病理変化は軸索末端、細胞体、樹状突起の順で神経細胞に形成され、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示した。このレビー病理変化の進展に基づいて、筆者らは LB と LB-related neurites の出現頻度を扁桃核、辺縁系皮質、新皮質で定量的に評価し、大脳内のレビー病理変化の程度を stage Ⅰ～stage Ⅳに段階分けした。

今回の検討で、筆者らは DLB をレビー病理変化とアルツハイマー病理変化に基づいて複数の亜型に分類した。DLB は筆者らのレビー病理変化の staging に基づいて辺縁型と新皮質型に分類され、脳幹優位型のレビー病理変化は stage Ⅰ未満として定義された。大脳型は、辺縁型か新皮質型のいずれかに含まれた。その結果、DLB34 例は全て辺縁型か新皮質型に分けられ、脳幹優位型に属するものはなかった。

DLB はアルツハイマー病理変化を様々な程度に伴っていることが知られている。今回の研究では、DLB はアルツハイマー病理変化の Braak 分類により純粋型・通常型・AD 型に分類された。AD 型のアルツハイマー病理変化の程度は AD に相当した。この結果、通常型は辺縁型と新皮質型ともに最も頻度が高く、純粋型は辺縁型でより頻度が高かったが、AD 型は新皮質型にのみみられた。このことは、高度のアルツハイマー病理変化を伴う DLB 例は高度のレビー病理変化を示し、アルツハイマー病理変化がレビー病理変化を促進する可能性を示唆している。

今回の研究で、脳幹におけるレビー病理変化の程度は、色素細胞脱落の程度と LB と LB-related neurites の数により評価された。両者は平行関係にはなく、しばしばより高度の神経細胞脱落を示す例がより少数の LB を示すという逆相関がみられた。このことは、残存する LB 含有神経細胞の数は脳幹におけるレビー病理変化の程度を反映しないことを示唆している。これに加えて、大脳に高度のレビー病理変化を伴う新皮質型/通常型・AD 型は、脳幹では軽度から高度まで様々な程度のレビー病理変化を示し、DLB のレビー病理変化が、大脳から脳幹に進展する可能性があることを示唆している。

経嗅内野皮質の海綿状態の程度は、新皮質型/AD 型で最も強く、新皮質型/純粋型で最も軽度であり、DLB の海綿状態の形成はレビー病理変化のみによるのではないことを示唆している。一方、海馬 CA2-3 領域の LB-related neurites の程度は、新皮質型/純粋型・通常型・AD 型で強く、DLB においては、軸索末端のレビー病理変化の程度は細胞体のレビー病理変化の程度にほぼ相応することを示唆している。

LB と NFT は、DLB の辺縁系において同一神経細胞内に共存することが報告されている。今回の検討で、DLB における LB の NFT との共存率は、新皮質型/AD 型で最も高く、新皮質型/通常型がこれに次ぎ、新皮質型/純粋型で最も低かった。これは、LB の NFT との共存率は DLB では NFT の数に依存していることを示唆している。

今回検討した 34 剖検例の臨床所見と病理学的亜型を対比すると、発症年齢は辺縁型/純粋型・通常型で最も高く、新皮質型/通常型・AD 型がこれに続き、新皮質型/純粋型は中年発症であった。初発症状は新皮質型/通常型・AD 型では痴呆であり、新皮質型/純粋型ではパーキンソニスムであった。辺縁型では、初発症状は純粋型でパーキンソニスム、通常型で痴呆がより頻度が高かった。表 9 は、レビー病理変化による亜型である新皮質型と辺縁型の臨床所見を比較したもので、新皮質型は認知機能低下が先行して進行し、パーキンソニスムはみられないこともある。辺縁型ではパーキンソニスムが進行し、認知機能低下は軽度である。これにアルツハイマー病理変化による亜型である純粋型、通常型、AD 型を組み合わせると、アルツハイマー病理変化が強い亜型で認知機能低下が高度となり、最も強い AD 型では認知機能低下の進行が顕著で、パーキンソニスムは目立たないことが多い。

E.結論

今回の検討で、筆者らは DLB をレビー病理変化とアルツハイマー病理変化の組み合わせにより複数の亜型に分類した。これらの亜型は、レビー病理変化のみならず DLB 関連病理所見に関しても連続性を示し、DLB は同じ病理基準に基づく疾患単位としてまとめることができる。今回検討した剖検例の臨床所見から、DLB の各亜型で発症年齢・症状・経過に特徴があり、このような特徴を加味すると、臨床診断の感度がより高くなると考えられる。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

1)Iseki E, Takayama N, 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

2)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

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)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 inclusipons.*Neurosci Lett *326:211-215, 2002*

5)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 Neuropsychiatr 14: 237-241, 2002

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

7)Katsuse O,Isek E,Kosaka K: Immunohistochemical study of the expression of cytokines and nitric oxide synthases in brains of patients with dementia with Lewy bodies.
Neuropathology 23:9-15,2003

8)Iseki E, Togo T, Suzuki K, Marui W, de Silva R, Lees A, Yamamoto T, Kosaka K: Dementia with Lewy bodies from the perspective of tauopathy. Acta *Neuropathol 105: 265-270, 2003*

9)Marui W, Iseki E, Kato M, Kosaka K: Degeneration of tyrosine-immunoreactive neurons in the cerebral cortex and hippocampus of patients with dementia with Lewy *bodies.* Neurosci Lett 340: 185-188, 2003

10) Katsuse O, Iseki E, Marui W, Kosaka K:Developmental stages of cortical Lewy bodies and their relation to axonal transport blockage in brains of patients with dementia with Lewy bodies. J Neurol Sci 211: 29-35, 2003

11)勝瀬大海、井関栄三：レビー小体型痴呆の最近の知見。老年精神医学雑誌 14: 287-293,2003

12)井関栄三：精神医学症候群Ⅲ―レビー小体型痴呆。日本臨床 40: 253-256, 2003

13)井関栄三：非アルツハイマー型痴呆の最近の話題―レビー小体型痴呆の鑑別診断と現在の治療。老年精神医学雑誌 14(増刊号): 37-44, 2003

2.学会発表

1)井関栄三：シンポジウム―大脳変性疾患と精神症状・レビー小体型痴呆の精神症状。第7回日本神経精神医学会、東京、2002

2)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

3)井関栄三、鈴木京子、髙山典子、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

4)勝瀬大海、井関栄三、丸井和美、髙山典子、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相

関。第 43 回日本神経病理学会、東京、2002

5)丸井和美、井関栄三、加藤雅紀、赤津裕康、小阪憲司：レビー小体型痴呆の病理学的拡がりとアルツハイマー病との境界。第 44 回日本神経病理学会、名古屋、2003

6)井関栄三：シンポジウム―神経変性疾患の病理診断基準とその問題点・レビー小体型痴呆。第 44 回日本神経病理学会、名古屋、2003

7)井関栄三：特別講演―非アルツハイマー型痴呆の最近の話題・レビー小体型痴呆の鑑別診断と現在の治療。第 4 回アルツハイマー型痴呆研究会学術シンポジウム、東京、2003

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

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

従来、ピック病と総称され、臨床段階での鑑別診断が困難であると考えられていたピック小体病(PBD)と非定型ピック病(atypical PD)について、剖検脳の臨床病理学的再検討を行った。その結果、PBDは運動ニューロン系は冒されないが、atypical PDのうちの約半数の症例が錐体路変性を示し、臨床経過中に錐体路症状を示すことが明らかとなった。さらに自験例と文献検討の結果、atypical PDでは左側側頭葉吻側部が冒されることが多く、約20%の症例の経過中に意味痴呆病像が認められたのに対して、PBDで意味痴呆を呈する症例は極めて希であった。このような臨床病理の相違と画像情報はPBDとatypical PDの鑑別に有用である。

A. 研究目的

ピック症状を示す前頭側頭型痴呆(FTD)には多くの病理疾患単位が含まれているが、ほとんどの場合、異常蛋白凝集物（封入体）を伴っている。これまでの蛋白化学的研究成果は前頭側頭型痴呆の病理診断を容易にした。本研究は剖検例の検討で得られた知見を臨床診断に応用することを目標とするが、本年度はピック小体病(PBD)と非定型ピック病(atypical PD)で構成される古典的ピック病の臨床鑑別診断の確立を目的とした。

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FTD剖検症例を研究対象とした。症例の内訳は、PBD: 12例、Atypical PD: 14例、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D: 10例)とした。これまでの研究で、運動ニューロン系の病理と臨床の検討がなされているので、これに加えて、各群に特徴的な脳萎縮の有無と、対応する臨床症状について検討し、運動ニューロン症状と併せて診断基準に有用な症状を探った。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮であるが、今回、研究に共された剖検脳は厚労省指針のB群試料に相当する。東京都精神医学総合研究所と都立松沢病院の研究倫理委員会で研究承認を得、情報管理者による匿名化操作を経て研究に供した。

C. 研究結果

1）PBDにはピック小体、atypical PDとALS-Dにはユビキチン封入体(UI)が特徴的に出現していた。PBDには運動ニューロン系の変性はなく、病歴に運動ニューロン症状も認められなかった。Atypical PD14例中8例に上位

運動ニューロン(錐体路)優位の変性、ALS-D10例中9例に下位運動ニューロン優位の変性を認めた。上位運動ニューロンの変性を認めたatypical PD8例中7例には臨床経過中に錐体路症状の出現が認められた(錐体路症状出現率: 50%)。即ち、PBDとatypical PDは運動ニューロン変性の有無において質的な違いがあった。

2) PBDとatypical PDの大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、多様性に富んでいるが、両者を比較すると、側頭葉優位萎縮例はPBDよりもatypical PDに多い傾向があり、左右差についてはatypical PDはPBDよりも左側優位に冒される症例が多かった。ピック病では側頭葉萎縮は吻側に向かうほど高度に冒される。このような事実から、atypical PDでは左側側頭葉吻側部が冒される際に出現する語義失語が出現しやすく、14症例中3例が意味痴呆像を示していた(意味痴呆出現率: 21.4%)。一方、PBD症例には意味痴呆例は認められなかった。

D. 考察

古典的ピック病は前頭・側頭領域の限局性脳萎縮を示すので、ある程度進行した段階では画像診断が可能である。従来の古典的ピック病概念ではピック球の有無を問わないので、PBDとatypical PDは同一疾患として扱われてきた。しかしながら、最近の蛋白化学的研究成果からPBDはタウタンパク異常疾患であり、一方、atypical PDにはタウ陰性のUIが出現することが明らかとなり、両者の臨床鑑別診断が問題となってきた。本研究事業を通して、atypical PDのうちのかなりの症例が運動ニューロン疾患の側面を持つことが示され、しかも同じUIが出現するALS-Dと異なり、上位運動ニューロンが冒されるために、経過中に錐体路症状を示すことが明らかとなった。多数のピック病例について前頭・側頭葉萎縮の特徴を検討した結果、atypical PDでは左側側頭葉吻側部が冒される症例が多く、このために臨床上、意味痴呆を示す症例が存在することが明らかとなった。文献検討を行ったところ、意味痴呆例は殆どすべてatypical PDであり、PBD例は極めて希であった。このような事実は臨床鑑別診断に有用で、従来、臨床段階で鑑別が困難と考えられていたPBDとatypical PDがある程度、臨床段階で診断できることを示している。

E. 結論

PBDとatypical PDは臨床的・病理学的に区別できない同一疾患と考えられていた。蛋白化学、画像情報、詳細な病理学的検討は、PBDとatypical PDの相違点を明らかにした。新たに得られた情報は臨床診断に還元される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

大島健一, 土谷邦秋, 入谷修司, 上野秀樹, 新里和弘, 中村亮介, 新井哲明, 秋山治彦,. 池田研二: 多数の tangle を伴った

argyrophilic grain dementiaの1剖検例. 脳神経 55: 133-138, 2003
池田研二: 非アルツハイマー型変性痴呆の最近の分類と知見. 老年精神医学雑誌 14: 279-286, 2003
池田研二: 脳の老化・再考. 脳の老化とグリア細胞の変化. 老年精神医学雑誌 14: 977-983, 2003
Iritani S, Niizato K, Nawa H, Ikeda K, Emson PC. Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 27:801-807, 2003
Aoki K, Uchihara T, Tsuchiya K, Nakamura A, Ikeda K, Wakayama Y: Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with infarction. Acta Neuropathol 106: 121-124, 2003
Aoki K, Uchihara T, Sanjo N, Nakamura A, Ikeda K, Tsuchiya K, Wakayama Y. Increased expression of neuronal apolipoprotein E in human brain with cerebral infarction. Stroke 34: 875-880, 2003
Uchihara T, Ikeda K, Tsuchiya K: Pick body disease and Pick syndrome.
Neuropathology 23: 318-326, 2003
Mizuno Y, Ikeda K, Tsuchiya K, Ishihara R, Shibayama H: Two distinct subgroups of senile dementia of Alzheimer type: quantitative study of neurofibrillary tangles. Neuropathology 23: 282-289, 2003
Tsuchiya K, Takahashi M, Ikeda K: Subacute speech apraxia and consciousness disturbance in a 57-year-old non-alcoholic man. Neuropathology 23: 360-363, 2003
Oshima K, Tsuchiya K, Arai T, Akiyama H, Iritani S, Niizato K, Matsushita M, Ikeda K: Atypical late-onset dementia characterized by limbic degeneration with coiled bodies and argyrophilic threads. Clin Neuropathol 22: 296-303, 2003
Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Nonaka T, Hasegawa M, Ishiguro K, Iritani S, Tsuchiya K, Iseki E, Yagishita S, Oda T, Mochizuki A: Identification of amino-terminally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. Ann Neurol 55: 72-79, 2004
Akiyama H, Kondo H, Arai T, Ikeda K, Kato M, Iseki E, Schwab C, McGeer PL. Expression of BRI, the normal precursor of the amyloid protein of familial British dementia, in human brain. Acta Neuropathol 107: 53-58, 2004
Ikeda K, Ikeda K, Iritani S, Ueno H, Niizato K:Distribution of neuropeptide Y interneurons in the dorsal prefrontal cortex of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28: 379-383, 2004
Uchihara T, Nakamura A, Arai T, Ikeda K, Tsuchiya K: Microglial tau undergoes phosphorylation-independent modification

after ischemia. Glia 45: 180-187, 2004
Ikeda K, Tsuchiya K: Motor neuron disease group accompanied by inclusions of unidentified protein signaled by ubiquitin. Neuropathology 24: 117-124, 2004

2. 学会発表
池田研二：アルツハイマー病の早期診断：臨床病理の立場から. 第 18 回日本老年精神医学会, 名古屋[2003/06/18]
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：タウオパシーにおける異常蓄積タウ蛋白除去の観察. 第 22 回日本痴呆学会学術集会, 東京 [2003/10/04]
池田研二：変性疾患における神経細胞死. 第 22 回日本痴呆学会学術集会, 東京 [2003/10/03]
池田研二, 秋山治彦, 新井哲明, 池田和彦, 羽賀誠一, 土谷邦秋, 村山繁雄：アルツハイマー型痴呆の発症危険因子を探る. 第 44 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 [2003/05/31]
池田研二：非アルツハイマー型変性痴呆の分類の提案. 第 44 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋 [2003/05/30]

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

（総括・分担）研究報告書

FTDの臨床診断基準の妥当性に関する研究–本邦の剖検例による後方視的研究–

（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

非アルツハイマー型変性性痴呆の代表的臨床症候群の一つである前頭側頭型痴呆（FTD）という概念は、ルンドとマンチェスターのグループにより、1994年に提唱された。その後、さらに包括的な前頭側頭葉変性症（FTLD）という概念が提唱され、その中でFTDの臨床診断基準が示された。後者の臨床診断基準は一応操作的な診断基準となってはいるものの、剖検例による妥当性の検討はなされていない。今回、過去に本邦で剖検例が報告されている論文を収集し、FTDの国際診断基準の妥当性ならびに本邦での操作的診断基準作成に重要と思われる項目について検討した。対象は、本邦の剖検例でピック病と確定診断している日本語論文とし、医中誌Web(http://search.jamas.gr.jp /)を用いて電子検索し収集した。検索キーワード「ピック病」「Pick 病」「剖検」「前頭側頭型痴呆」「FTD」などを用いハンドサーチし、さらに同定された論文の引用文献を調べた。最終的に対象として選択した論文数は26編、症例数は28例であり、内訳は男性10例、女性18例であった。発症時平均年齢は53.1歳、死亡時平均年齢は60.9歳であった。主要診断特徴のうち「潜在的発症と緩徐な進行」は28例（100%）、「社会的対人行動の早期からの障害」は26例（92.9%）、「自己行動の統制の早期からの障害」は27例（96.4%）、「早期からの感情鈍麻」は28例（100%）、「早期からの病識欠如」は7例（25%）に記載されていた。支持的診断特徴・支持的特徴のうち高頻度に認めたものは、「自己衛生や身なりの障害」、「転導性の亢進、維持困難」、「口唇傾向と食餌嗜好の変化」、「自発話の低下と節約的発語」、「常同言語・滞続言語」、「65歳以前の発症」、などであった。一方、「一親等の家族に同症の家族歴」という項目は、1例のみに記載がみられた。今回対象としたのは、本邦で剖検された古典的Pick病例である。失語症状を呈する例を注意深く除き、運動ニューロン疾患を呈する例も今回は除外した。したがって、FTDの中でも中核群であるPick typeを対象としている。後方視的な検討ではあるが、剖検例の記載からFTDの国際診断基準の各項目は高頻度に認められることが明らかになった。しかし、従来から知られているように、本邦では本性の家族内発症はほとんど報告されておらず、本邦での操作的診断基準の作成にあたっては、重要な検討項目である。

愛媛大学医学部神経精神医学教室

田辺敬貴　池田　学　豊田泰孝

A. 研究目的

Pick 病をはじめとする前方型痴呆は、初老期痴呆の中ではアルツハイマー病（AD）に次いで多いとされている。1994 年にはルンドとマンチェスターのグループが共同で、前頭側頭型痴呆（FTD）という概念を提唱し、臨床診断的特徴と病理学的特徴を示した。1998 年にはマンチェスターのグループが中心となり、さらに包括的な前頭側頭葉変性症（FTLD）という概念を提唱し、その中で FTD の臨床診断基準を示した。後者の臨床診断基準は一応操作的な診断基準となってはいるものの、剖検例による妥当性の検討はなされていない。今回、過去に本邦で剖検例が報告されている論文を収集し、FTD の国際診断基準の妥当性ならびに本邦での操作的診断基準作成に重要と思われる項目について検討した。

B. 研究方法

対象は、本邦の剖検例でピック病と確定診断している日本語論文とし、医中誌 Web(http://search.jamas.gr.jp /)を用いて電子検索し収集した。検索キーワード「ピック病」「Pick 病」「剖検」「前頭側頭型痴呆」「FTD」「ピック球」「Pick 球」「ピック嗜銀球」「Pick 嗜銀球」「ピック小体」「Pick 小体」を用いハンドサーチし、さらに同定された論文の引用文献を調べた。論文の妥当性（十分な臨床症状ならびに病理所見があるかどうか）を、老年精神医学を専門とする医師 2 名により検討した。さらにそれらに記載されている臨床症状を前記医師 2 名が FTD の診断基準に、近年加える必要があると考えられている臨床症状を加えたもの（別表）と照合した。臨床症状より意味痴呆（SD）、び慢性神経原線維変化病（DNTC）が疑われる論文に関してはさらに専門医 1 名と検討し除外した。最終的に対象として選択した論文数は 26 編、症例数は 28 例であり、内訳は男性 10 例、女性 18 例であった。発症時平均年齢は 53.1 歳、死亡時平均年齢は 60.9 歳であった。

C. 研究結果

主要診断特徴のうち「潜在的発症と緩徐な進行」は 28 例（100%）、「社会的対人行動の早期からの障害」は 26 例（92.9%）、「自己行動の統制の早期からの障害」は 27 例（96.4%）、「早期からの感情鈍麻」は 28 例（100%）、「早期からの病識欠如」は 7 例（25%）に記載されていた。支持的診断特徴・支持的特徴のうち高頻度に認めたものは、「自己衛生や身なりの障害」が 23 例（82.1%）、「転導性の亢進、維持困難」が 19 例（67.9%）、「口唇傾向と食餌嗜好の変化」が 19 例（67.9%）、「自発話の低下と節約的発語」が 25 例（89.3%）、「常同言語・滞続言語」が 20 例（71.4%）、「65 歳以前の発症」が 26 例（92.9%）、であった。頻度が低いものは、「使用行動」が 0 例（0%）、「促迫発話」が 1 例（3.6%）、「原始反射（初期）」が 2 例（7.1%）、「寡動（初期）」「固縮（初期）」「振戦（初期）」が 0〜2 例（0〜7.1%）、「神経心理検査上、前頭葉課題で有意な障害を認める」が 1 例（3.6%）、「一親等の家族に同症の家族歴」が 1 例（3.6%）であった。

D. 考察

今回対象としたのは、本邦で剖検された脳の前方部に限局性の萎縮を呈する古典的 Pick 病例（Pick 小体のある、なしは問わない）で

ある。失語症状を呈する例を注意深く除き、運動ニューロン疾患を呈する例も今回は除外した。したがって、FTD の中でも中核群である Pick type を対象としている。後方視的な検討であるが、FTD の国際診断基準の妥当性を初めて剖検例で検討した。主要診断特徴は、「病識の欠如」を除き、高頻度に認められていた。Pick 病においては、病識の欠如は自明のこととして記載されなかった可能性がある。支持的診断特徴では、食行動の異常、常同行動などは、いずれも高頻度に認められた。神経学的所見は、末期での記載が多く、診断基準の中に出現時期を明記する必要があろう。従来から知られているように、本邦では本性の家族内発症はほとんど報告されておらず、本邦での操作的診断基準の作成にあたっては、重要な検討項目である。

E. 結論

後方視的な検討ではあるが、剖検例の記載から FTD の国際診断基準の項目は高頻度に認められることが明らかになった。しかし、さらなる操作性をもたせるためには、項目間の整理が必要である。今後、前方視的な妥当性の検討が待たれる。

F.

1. 論文発表

Fusimi T, Komiri K, Ikeda M, Patterson K, Ijuin M, Tanabe H. Surface dyslexia in a Japanese patient with semantic dementia: Evidence for similarity-based orthography-to-phonology translation. Neuropsychologia 41 : 1644-1658, 2003

鉾石和彦, 池田　学, 牧　徳彦, 根布昭彦, 山内寿恵 , 田辺敬貴. 緩徐に進行し, 奇妙な幻覚妄想をともなった初老期変性性痴呆の一例. 精神医学 45 : 509-514、2003

Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Nomura M, Komori K, Tanabe H. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 18 : 527-532, 2003

長戸登世, 池田　学, 田辺敬貴. 非 Alzheimer 型変性痴呆. 精神科　2 : 123-129, 2003

二宮由実, 池田　学, 頼田綾子, 小森憲治郎, 田辺敬貴. 老年期における心理社会的要因への対応. 精神科治療学　18 : 551-556, 2003

田辺敬貴. アルツハイマー病の症候と診断 : 主要症候 - 記憶障害と認知障害を中心に -. 老年期痴呆の克服をめざして, 長寿科学振興財団, 愛知, pp. 103-110, 2003

豊田泰孝, 鉾石和彦, 池田　学, 田辺敬貴. Pick complex. 別冊日本臨床　痴呆症学 (2) : 175-178, 2004

Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in FTLD patients. Dement Geriatr Cogn Disord 17 : 117-121, 2004

Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H. Dementia-associated mental and behavioral disturbances in community dwelling elderly: findings from the 1st Nakayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 146-148, 2004

Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of *Frontotemporal lobar degeneration*