

硬化指数を算定した⁴⁾。

脳血管障害の評価としては、表③にかかげるようなデータベースを構成した。白質病変については生前の放射線画像を重視し、その時間経過を追い、該当する部位を病理学的に検索することで評価した。この手法を、われわれは、動的神経病理と呼称している。

3. 結果

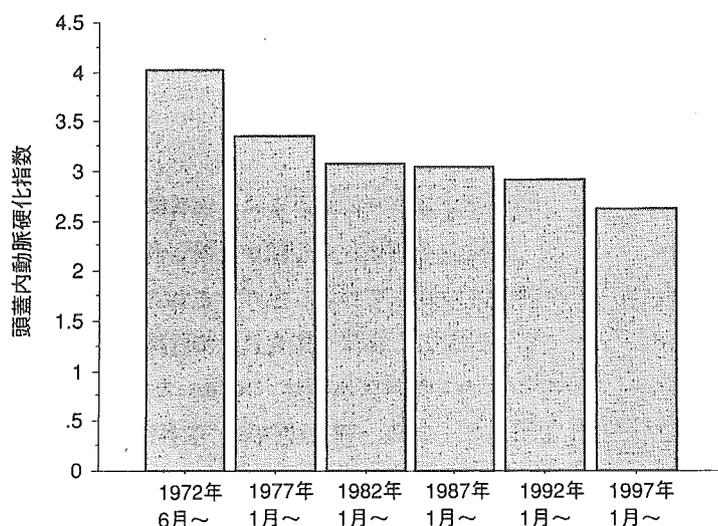
頭蓋内動脈硬化指数は、この30年間に減少していることが明らかとなった(図④)。一方、同様な方法論でおこなった、冠状動脈硬化指数は不変ないし増悪していた。危険因子の解析からは、頭蓋内動脈硬化の危険因子として、高血圧が最も強く、糖尿病が弱い危険因子として抽出されたのに対し、冠状動脈硬化の危険因子としては、高血圧・高脂血症・糖尿病がほぼ同等の強い危険因子として抽出された。さらにこの30年の間に、高血圧は改善傾向を示しているが、糖尿病・高脂血症は増加しており、これが、頭蓋内動脈硬化と冠状動脈硬化の経年変化の解離を示したものと判断された。冠状動脈硬化と大動脈、あるいは内頸動脈硬化は強く相関することが示されている。以上より、近年に至り、頭蓋内動脈硬化より、頭蓋外動脈硬化に病変の首座が移っている、いわゆる欧米化が進んでいることが示された。

つぎに、高齢者ブレインバンク中の血管障害病変を、血栓性、ラクナ、塞栓性梗塞と、Binswanger型白質病変に分類した。この病型の10年ごとの経年変化をみる

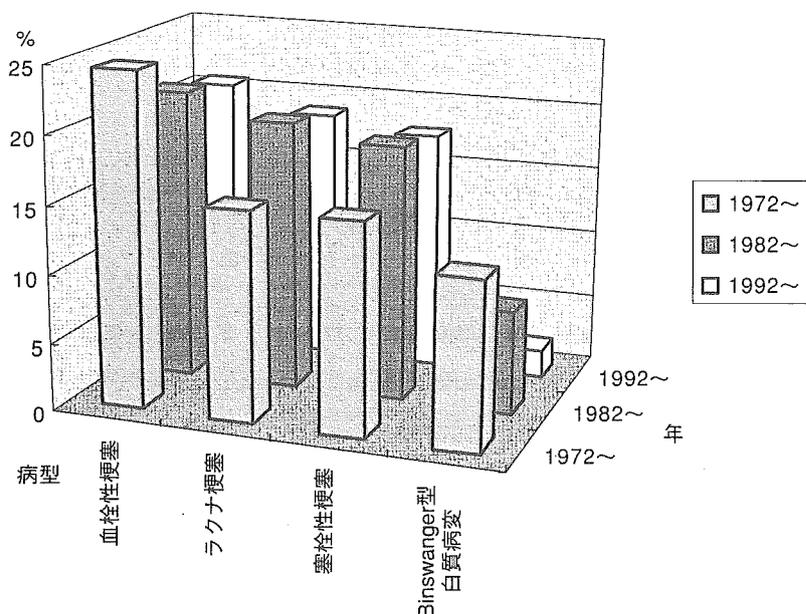
と、Binswanger型白質脳症は、激減していることが明らかとなった(図⑤)。以下に、Binswanger型白質脳症典型例を呈示する。

4. 症例呈示

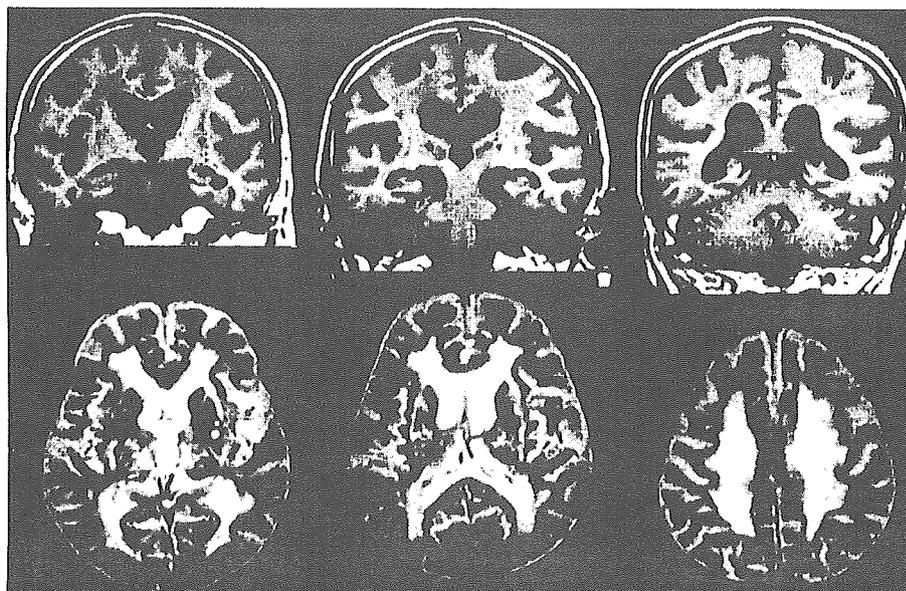
死亡時82歳男性、右利き。主訴：痴呆。家族歴：父と弟に脳血管障害。既往歴：71歳時右眼底出血。現病歴：73歳時他院CTで、大脳白質深部に低吸収域多発を指摘。76歳時、見当識低下、物忘れ、失禁、歩行不安定となった。77歳時、食欲低下にて当センター初診。長谷川式簡易痴呆スケール改良版(HDS-R)13/30点。CT上両側大脳深部白質に低吸収域多発。多発性脳梗塞性痴呆、慢性腎不全と診断。78歳時、せん妄に対し、チアプリド開始。80歳時、自発性の低下進行、介助歩行となり、アマンタジン投与開始。肺炎にて緊急入院。入院時現症：血圧は24時間血圧を含め、異常なし；HDS-R 6/30点；自発性低下；Myerson徴候陽性；偽性球麻痺型構音障害；嗄声で小声；やや左に強い、頸部・四肢の筋強剛；左上肢優位の振戦様不随意運動；立位不能；尿失禁。入院時検査所見：血清クレアチニン：1.6mg/dl以外著変なし。画像：CTでは77歳時と変化なし；MRIでは、大脳白質にT1WIで低輝度、T2WIで高輝度を呈する病変を左右非対称にびまん性に認め、内部に多発性の小梗塞病変を含む(図⑥)。多発性小梗塞は、基底核・視床にも認め、脳幹にも多発し、脳幹は萎縮。入院後経過：チアプリドとアマンタジンの中止で不随意



図④ 頭蓋内動脈硬化指数の推移
1972年から30年間に、頭蓋内動脈硬化は軽快してきていることが明らかである。



図⑤ 脳血管障害の年次推移
Binswanger型白質病変は、明らかに減少がみられる。血栓性梗塞は減少傾向にあり、ラクナ梗塞、塞栓は増加傾向にある。



図⑥ 血管障害性痴呆典型例
Binswanger型びまん性白質病変に加え、両側基底核・視床に梗塞巣が多発している。

運動は消失した。抗血小板薬の投与を開始したが、退院後、ほぼ寝たきりとなった。その後誤嚥性肺炎で入退院をくり返していたが、最終的に昼食後食物塊による窒息をおこし死亡。神経病理学的所見：頭蓋内動脈硬化は高度で、肉眼的には、大脳白質・基底核・視床の小梗塞の多発(図⑦)を認めた。組織学的に、大脳白質の有髄線維は著減していたが、U fiberは保たれていた(図⑧)。白質にはラクナ梗塞を散見した(図⑨)。全身病理学的には、左心室の求心性肥大と腎動脈硬化の所見を認めた。

5. 考察

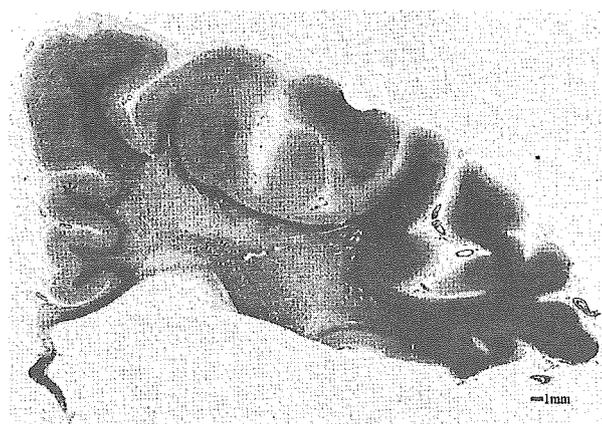
疫学神経病理学的検討から、血管障害性大脳白質病変と、頭蓋内動脈硬化の相関が示唆され、ともに近年改善の方向に向かっていることが示された。

呈示症例は、痴呆・尿失禁・歩行障害を呈し、画像所見からも、正常圧水頭症(NPH)と診断される可能性を秘める。実際、同じ症例が、脳神経外科でNPH、神経内科ではBinswanger型白質脳症と診断されることはしばしば経験される。一方、本例の、脳血管障害性パー



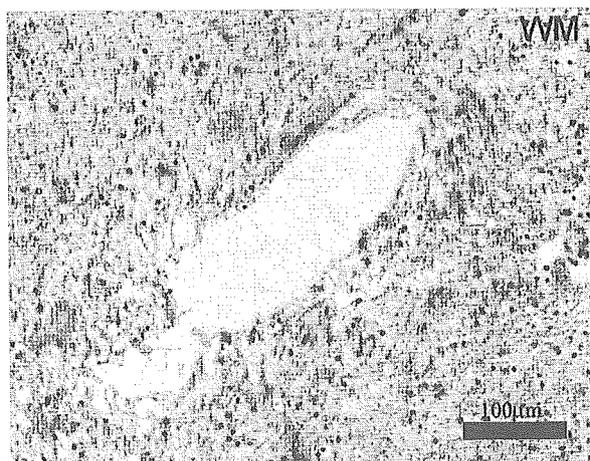
図⑦ 肉眼所見

白質には梗塞を多数認め、脳梁は部分的に菲薄化している。基底核・視床にも小梗塞が多発している。海馬・扁桃核は比較的よく保たれている。



図⑧ 頭頂葉白質の髄鞘脱落

後部帯状回（星印）を通る断面では、U fiberを残し、白質がびまん性に髄鞘脱落を示している。



図⑨ 白質の梗塞

白質に小梗塞を認め、周囲にはグリオシスを認める。

キンソン症候群の責任部位としては、前頭葉深部白質病変が考えられる⁵⁾。

血管障害性痴呆の診断基準としては、NINDS-AIRENの診断基準が有名である⁶⁾。これは、血管障害より3ヵ月以内に痴呆が発症し、両側性に病変をもつとするもので、本例のような、脳卒中発作の既往をもたないものにはあてはまらない。Binswanger型白質脳症の特徴として、自発性の低下は最も前景に出る症状のひとつであるが、うつ病のうつとは成立基盤が異なり、白質における伝導速度と神経伝達安全率の低下が関連している可能性がある。呈示症例のように、高血圧が既往上も現症でも認めない症例をしばしば経験するが、剖検で、心・腎を検索すると、高血圧の存在が強く示唆されることが一般的である。高血圧が見逃され、活動性が低下したことより、平常化した可能性が考えられ、全身検索が病因追求には重要であることを示唆している。

● おわりに

大脳白質に関して、とくに現在最も問題となっている、血管障害と関係した、病理変化について述べた。大脳白質病変は、動的神経病理（経時的臨床・画像評価と最終病理所見を組み合わせ、症例を検討していく手法）による検索が、最も有用な領域と考えられる。

■ 文献 ■

- 1) 秋間道夫：中枢神経系の微細血管構築，アイカム，東京，2003
- 2) Aoki S *et al* : Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography : feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiation Medicine* (in press)
- 3) 村山繁雄ほか：東京都高齢者ブレインバンクの創設，

Dementia Japan 18 : 54-63, 2004

- 4) 小山俊一ほか：高齢者における頭蓋内一脳動脈硬化の時代的推移に関する病理学的研究. 日老会誌40 : 267-273, 2003
- 5) Yamanouchi H *et al* : Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. *Stroke* 28 : 965-969, 1997
- 6) Roman GC *et al* : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43 : 250-260, 1993

むらやま・しげお

村山繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク（ゲノム神経病理）参事研究員
1954年、大阪府生まれ。
1979年、東京大学医学部卒業。東京大学医学部神経内科、神経病理、米国ノースカロライナ大学神経病理専門医研修を経て、1999年より現職。専門は、神経内科、神経病理。動的神経病理を中心哲学とし、東京都高齢者ブレインバンクを構築中。研究テーマは、パワー神経病理（コホートの多数例の前方視的・後方視的検討より疾患の生物学的基礎を明らかにしていく手法。現在、老人医療センター高齢者連続剖検6,000例以上をデータベース化中。ほか、外来・入院患者の神経学的所見と画像所見を正確にする作業を進めている）。趣味は映画鑑賞。愛読書は村上春樹の作品。夢は神経難病に治療法が見つかること。

一般臨床医のためのパーキンソン病の病理

村山 繁雄* 齊藤 祐子**
むらやま しばお さいとう ゆうこ

- 黒質のドーパミン作働性メラニン含有細胞の脱落がパーキンソン症状の基本をなす。
- 孤発性パーキンソン病の場合、レヴィー小体の出現が必須である。
- 家族性パーキンソン病では、レヴィー小体の出現をみる群と、みない群に分かれる。
- レヴィー小体の出現をみる群では、早期より心臓交感神経系が障害され、MIBG 心筋シンチで高度の取り込み低下が確認できる。
- レヴィー小体の出現をみる群では、記憶・自律神経機能に関係する部位が、初期より病理学的に侵される。

Key Words Lewy 小体, alpha-synuclein, ubiquitin, 黒質, dopamine

はじめに

パーキンソン病は、分子遺伝学の進歩により、病態機序の解明が現在著しく進みつつある領域である。遺伝性パーキンソン病の一型が、シナプス前蛋白であるアルファシヌクレイン遺伝子の点変異であることが明らかになってより、後述するレヴィー小体の主成分がアルファシヌクレインであることが判明し¹⁾、それがリン酸化され²⁾、ユビキチン化され³⁾、不溶性を獲得し、線維形成し、最終的に神経細胞死に至るプロセスがほぼ明らかになった。

□ 病理所見

パーキンソン病は、肉眼的に黒質の脱色素と(図1)、組織学的に黒質のドーパミン作働性メラニン

含有細胞の脱落(図2)を主病変とし、抗パーキンソン薬が著効を示すことを臨床的特徴とする。生体内でこの変化を可視化するためには、ポジトロンCT (PET) 画像にたよらざるを得ず、ドーパミン合成能が低下し、結合能は代償的に更新するのが典型的である。

孤発性パーキンソン病の診断には、レヴィー小体(図3)の出現を必須とする。レヴィー小体の主成分であるアルファシヌクレイン蛋白の正確な機能はわかっていない。アルファシヌクレイン遺伝子の点変異、あるいは重複、三重複は、常染色体優性パーキンソン病あるいはレヴィー小体型痴呆の病型をとる。

一方、特に日本に多い常染色体劣性遺伝形式を

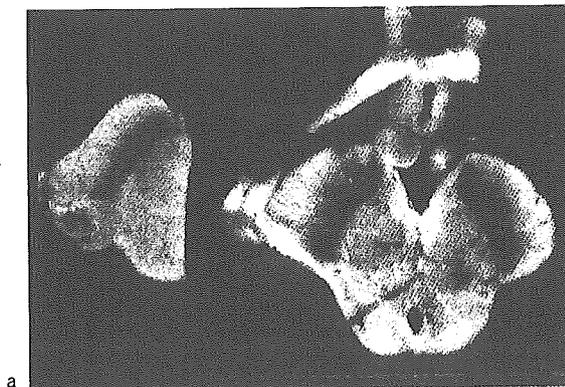


図1 黒質の脱色素

a : パーキンソン病, b : 正常コントロール。

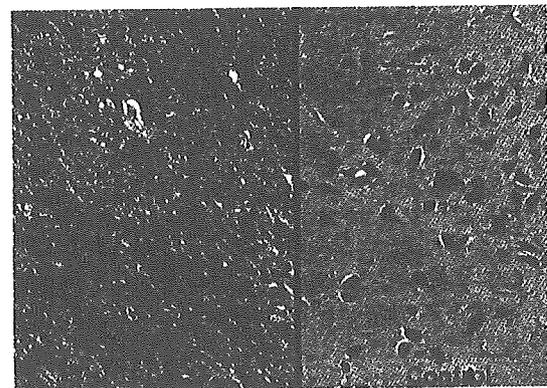


図2 黒質のメラニン含有細胞の脱落

a : パーキンソン病, b : 正常コントロール。

* 東京都老人総合研究所 老年病ゲノム(神経病理)

** 東京都老人医療センター 病理

とる, *parkin* 遺伝子の変異による若年性パーキンソン病の場合は, レヴィー小体を伴わない⁴⁾。これは, パーキンソン病とよく比較されるアルツハイマー病が, 老人斑と神経原線維変化の出現を必須とするのとは大きな違いである点に, 注意する必要がある。レヴィー小体を伴わない家族性パーキンソン病の場合, 神経変性は黒質にほぼ限局しており, レヴィー小体を伴うパーキンソン病に比べ, 一般に良性である。これに対し, レヴィー小体の

出現をみるパーキンソン病群では, 早期より心臓交感神経系が障害され, MIBG 心筋シンチで高度の取り込み低下が確認できる点は, 鑑別診断上有用である。また, レヴィー小体の出現をみる群では, 何らかの記憶障害を呈することが多い。これは, 記憶に関係する, 大脳基底部のコリン作動性ニューロン群が, レヴィー小体の好発部位のひとつであるからである。

まとめ

パーキンソン病は, 抗パーキンソン剤が有効な, 固縮・寡動・振戦・姿勢反射障害を臨床診断基準とする。これらの特徴は, ドーパ作働性黒質線条体系の病変を意味する。その中核をなす, レヴィー小体を伴う孤発性パーキンソン病の場合, 病変はこれにとどまらず, 新皮質・辺縁系障害による認知障害, 中枢・末梢自律神経系障害による, 便秘・排尿障害・起立性低血圧を伴う (図4)⁵⁾。また, 脳幹のセロトニン作働系の病変は, うつとの関係, あるいは睡眠障害との関係が, 現在問題となっている。それらの病変は, 通常の抗パーキンソン剤でコントロールできない点に, 留意が必要である。

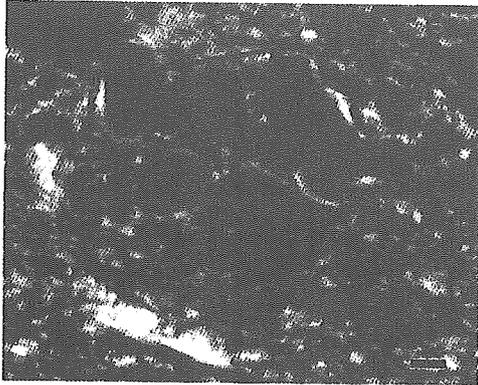


図3 黒質のレヴィー小体
細胞内 (▶) と突起内 (⇨) に認められる。
Pale body (⇩) も認める。

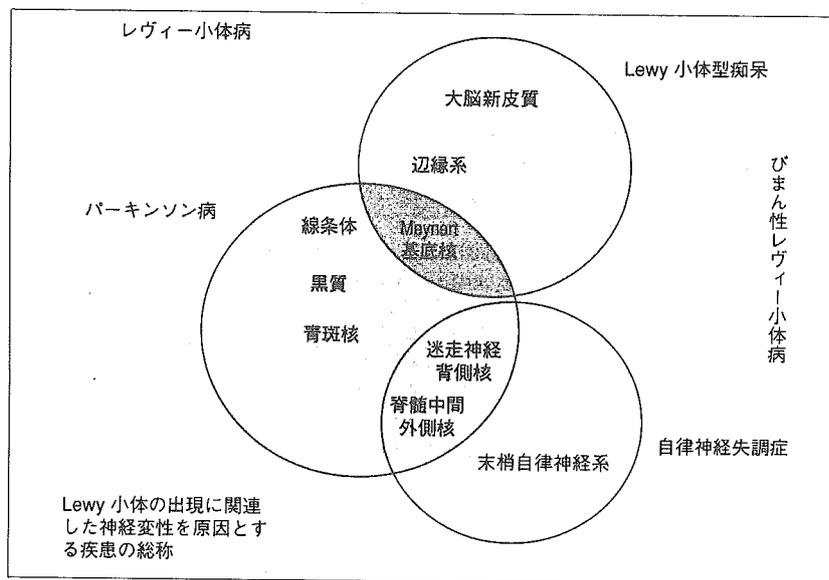


図4 パーキンソン病の病変の広がり
レヴィー小体の出現するパーキンソン病は, レヴィー小体の出現とそれによる変性を原因とする疾患の総称である, レヴィー小体病の一型である。黒質・線条体系は抗パーキンソン薬が有効な古典的パーキンソン病の症状の原因となり, 大脳新皮質・辺縁系・Meynert 基底核の病変は, 認知障害と関連し, 中枢・末梢自律神経系病変は, 自律神経失調症状を引き起こす。

文 献

1) Wakabayashi K, Matsumoto K, Takayama K, et al : NACP, a presynaptic protein, immunoreactivity in Lewy bodies in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 239(1) : 45-48, 1997

2) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al : alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 4(2) : 160-164, 2002

3) Hasegawa M, Fujiwara H, Nonaka T, et al : Phosphorylated alpha-synuclein is ubi-

quitinated in alpha-synucleinopathy lesions. *J Biol Chem* 277(50) : 49071-49076, 2002

4) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al : Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392(6676) : 605-608, 1998

5) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 63(7) : 742-749, 2004

ミクロの世界へのガイドブック

ISBN4-88002-620-4

神経病理形態学 Regional Neuropathology

水谷俊雄 著 (東京都立神経病院部長)

B5判 370頁 図356 表12 定価 18,900円 (本体18,000円+税5%)

著者はかねてより、脳病変は組織の基本的な反応、病変部位の解剖学的特性、各疾患に特徴的な変化からなり、特に組織の特性は疾病のメカニズムの解明や臨床症状との関係を解析する上で重要であるとする視点に立ち、本書では大脳皮質、視床、小脳というような部位別の章立てをとり、その部位の組織学的特徴を踏まえつつ、そこで生起するさまざまな疾患に共通した形態学を記述しようと試みている。

さらに本書では「老化の形態学」という章を独立させて、東京都老人総合研究所において自ら経験した60歳から106歳までの1,800例近い剖検脳の所見をまとめ、他の神経病理学書とはまったく異なる独自の考えを展開し、老化に対する新たな視点を提示している。

主要目次

第一部 細胞・組織病理 第一章 病巣形成のパターン I萎縮 II血管・循環障害 III炎症 IV脱髄 V変性 第二章 老化の形態学 加齢に伴う脳の流れ II老化と疾病 第二部 ブレインカッティング 第一章 マクロ観察とカッティング Iマクロ観察の手順 II所見の記載 III所見のまとめ 第二章 染色用標本の切り出し方 I組織の切り出し方 II染色の選択 第三部 部位別神経病理 第一章 大脳 I大脳皮質 II大脳辺縁系 III皮質下核 IV白質 第二章 小脳 I皮質 II白質 III小脳核 第三章 脳幹 I中脳 II橋 III延髄 第四章 脊髄 I外観 II肺白質 IV後根神経節



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8 TEL 03-3816-2853 FAX 03-3816-2895
http://www3.vc-net.ne.jp/~shinkoh e-mail:shinkoh@vc-net.ne.jp



高齢者痴呆患者の病理

村山 繁雄, 齊藤 祐子

1. はじめに

1.1. 高齢者の痴呆の意味するところの問題点

高齢者痴呆患者の病理を考える時、若年者・初老期痴呆との対比が問題となる。若年者・初老期痴呆の場合、全身状態との関連はあまり問題にならないし、痴呆を来す原因も単一である場合が多いのに対し、高齢者の場合は、身体機能の低下の関与が無視できない。Nun study 等の前方視的検討によれば、栄養状態が大きい影響を与えることが示されている¹⁾。また、高血圧に対するアンギオテンシンレセプター受容体拮抗薬の治験からは、高血圧のコントロールにより、認知機能が改善することが示されている。また、糖尿病はアルツハイマー病 (AD) の危険因子とする報告があいついでいるが、逆に糖尿病

のコントロールの改善が認知機能の改善をもたらすという報告も認める。さらに、慢性閉塞性肺疾患の改善で、認知機能が改善するという報告も存在する。また、口腔ケアの改善による摂食機能の改善で、認知機能の改善もたらされるという、新潟からの報告もある。このように、高齢者の痴呆の原因とひと口にいっても、これら全身機能の関与については、脳だけをみても、臨床的には十分でないことを示唆している。

高齢者における痴呆の定義であるが、本人の予想される通常の生理的老化より、速度の速い機能低下とすることが現実的である。しかし生理的老化というものがそもそも存在するのかどうか不明である。高齢になればなるほど、年齢相応の認知障害という考え方が出てくる。Nun study からは、22歳までの知的教育レベルが、同じAD病気を呈しても、知的レベルが保たれる結果が示されている²⁾。元々知的に優秀な場合、種々の認知検査でもマスクされることはしばしば経験されることである。これらはいずれも、統一した臨床診断基準の作成がより困難であることを示している。

Neuropathology of the elderly patients with dementia
Shigeo Murayama, Yuko Saito

東京都老人総合研究所老化臨床神経科学研究グループ (神経病理) [〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2]

Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (35-2 Sakaecho, Itabashi, Tokyo 173-0015, Japan)

1.2. 高齢者の痴呆の病理診断に関わる問題点

病理学的診断は最終診断のはずであるが、その診断基準が問題となる。Consortium to Establish Registry for Alzheimer Disease (CERAD) の記載に、AD と診断された症例の30% にパーキンソン病変を伴うとの付記がある³⁾。AD 病変に皮質型レビー小体を伴う場合、米国では Lewy body variant of Alzheimer disease として、AD の亜型に含める。一方日本ではびまん性レビー小体病通常型の診断が下る。Washington 大学の Morris らはアミロイド仮説に基づき、老人斑が一定の数以上皮質に存在し、痴呆のある症例を全て AD と診断している⁴⁾。我々の経験では、老人斑が皮質に十分量存在し、痴呆を呈する疾患は、AD 以外に、DLB の2/3、嗜銀顆粒性痴呆の一部を含む。恣意性のないステージ分類は、現段階では Braak らの神経原線維変化、並びに老人斑のステージ分類⁵⁾のみと言って過言ではなく、臨床症状をガイドにして行われたからに他ならない。

血管障害性痴呆と変性型痴呆において、米国においては昔より変性型痴呆が多く、日本では血管障害性痴呆が多いとされてきた。最近の久山町の発表でも、女性においてはADが血管障害性痴呆より優位であるが、男性においては血管障害性痴呆が依然優位であるという、病理診断結果が報告されている。しかし、高齢者の場合、血管障害を伴っている症例が2/3を占め、これらが認知機能障害に影響を与えているかどうかを、死後の病理学的検索で評価することは不可能である。現在最も特異度が高いとされる NINDS-AIREN の診断基準、すなわち、血管障害が両側性にあり、血管障害発症後3ヶ月以内に痴呆が発症しているという基準を当てはめた場合⁶⁾、かなりの症例が、血管障害性痴呆の診断からはずれず、戦略的拠点梗塞と言われる部位としては、優位半球海馬、視床、尾状核等が上げられているが、それがどの程度の大きさなら有意とってよいかのエビデンスがない。白質

病変の評価にいたっては、神経病理学的検索には半球標本等の大切片にたよってきたが、それを作成できる施設が激減しただけでなく、方法的に、深部白質の固定・染色が不十分で、評価感度が落ちることは避けられない。固定後脳のMRIを用いることを、Cambridgeのグループは推奨しているが、生体のMRIとは全く異なることは自明である。生前のMRI等の神経放射線学的検索と、神経病理所見を組み合わせる以外、有効な検索法はない。

これらの問題点を克服するためには、臨床情報と病理情報をできるだけ詳細にし、症例を積み重ねていく以外方法はないと考えられ、我々のアプローチを以下に紹介する。

2. 対象・方法

2.1. 対象

東京都高齢者ブレインバンク⁷⁾は、東京都老人医療センター連続剖検例より構成されている(表1)。東京都老人医療センターは、在宅高齢者を対象に救急を常に受けており、剖検症例は、在宅高齢者をほぼ代表すると考えられる。従って、一病院の剖検例であるが、都市型在宅高齢者を代表すると我々は考えている。

2.2. 神経病理学的検索法

これら連続剖検例全例に対し、抗リン酸化タウ抗体(AT8, Innogenetics)とGallyas-Braak

表1. 東京都高齢者ブレインバンクの構造

東京都高齢者ブレインバンク	
1. 高齢者臨床神経病理リソース	
連続剖検例(1972.5-):	7,658例(6,699脳)
臨床・画像・病理所見	
(病歴・標本・ブロック保存)	
2. 高齢者DNAリソース	
DNA保存例(1995.1-):	1,861例(1,517脳)
老年病ゲノム研究の基礎資源	
3. 高齢者凍結脳リソース	
半脳凍結保存例(2001.7-):	(417例) -
あらゆるヒト脳研究の基礎資源	
2005.3.4現在	

鍍銀染色を用い、中脳、左右扁桃核・前方・後方海馬、左マイネルト基底核・被殻・淡蒼球を検索した。A β 沈着について、老人斑に関しては改良メセナミン銀染色、血管アミロイドはコンゴ赤染色、さらに抗A β 抗体(11-28, 12B2, IBL)免疫組織化学を併用し、左右前頭・側頭・頭頂・後頭葉、扁桃核、前方・後方海馬を検索した。CERADとの整合性のため、Bielschowsky染色を追加した。またLewy小体関連病変については、交感神経節、延髄、橋青斑核、中脳黒質、扁桃核、前方海馬を抗リン酸化アルファシヌクレイン抗体(psyn # 64, 岩坪威博士供与)で検索。これら症例中、一次スクリーニングでシヌクレイノパチーが検出された症例には、レヴィー小体スコア算出に必要な部位を、H.E.と抗ubiquitin抗体免疫染色で評価した。また、嗜銀顆粒ステージII以上、神経原線維変化ステージIII以上の症例には、左右前頭・側頭・頭頂葉、左視床、視床下核・淡蒼球内節、中脳黒質、橋青斑核、下オリブ核、小脳歯状核、頸髄を、抗4repet(4R)タウ抗体(森啓博士供与)とGal-lyas-Braak染色を含め、精査を行った。

このようにして、認知機能障害を惹起しうる病変を全て記載し、それを半定量化することを試みた(図1-4)^{5,8,9)}。さらに、apoE遺伝子多型を全例で決定し、かつapoE e4が検出された症例には、apoE4特異抗体による免疫染色で、確認を行った¹⁰⁾。これらを総合的に評価し、変性型病理一覧として、データベースの表紙とした(表2)。また、血管障害性病変に関しても、生前のCT, MRIを参考に、白質病変を含めて組織学的に評価した(表3)。

ADの診断は、Braakの老人斑ステージC以上とし、神経原線維変化ステージIV以上の場合は無条件で、IIIの場合は、他に痴呆の原因として考慮する所見が認められない場合のみ加えた¹¹⁾。レヴィー小体型痴呆ないし痴呆を伴うパーキンソン病(DLB/PDD)は、末梢自律神経系・黒質線条体系・辺縁系新皮質にLewy小体の出現と、明らかな変性所見を伴い、痴呆があ

表2. 変性型病理評価

変性型病理の評価	
A/S	年齢、性
CDR	臨床認知症スケール
PMI	死後時間
NFT	神経原線維変化、ブラーク氏分類
SP	老人斑、ブラーク氏分類
Grain	嗜銀顆粒、東京都高齢者ブレインバンク分類
AA	アミロイドアンギオパチー、同分類
Lewy	レヴィー小体病、同分類
t-astro	タウ免疫染色陽性アストロサイト同分類
ubq	抗ユビキチン抗体陽性顆粒 同分類
apoE	遺伝子多型
NPD	神経病理学的所見

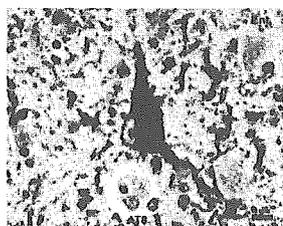
変性型病理の個々の要素をステージ分類し、データベース表紙に表示。この症例は、88歳男性、CDR 0.5、死後時間2:39、神経原線維変化ステージ3、老人斑はBraakステージA、嗜銀顆粒は抗リン酸化タウ抗体免疫染色で検出、レヴィー小体なし、脳血管障害病変なし、apoE多型は3,3で、神経原線維変化優位型老年性変化という診断となる。

表3. 脳血管障害の臨床病理学的評価

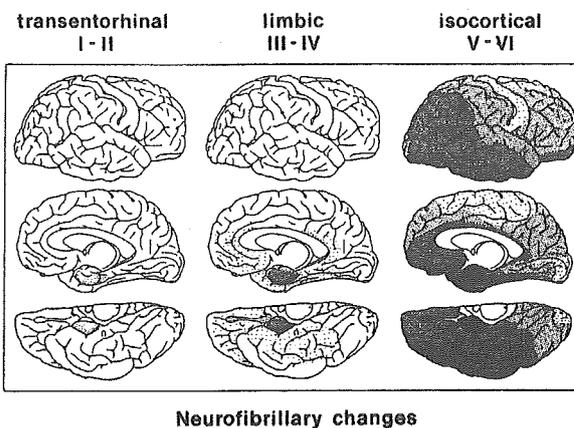
脳血管障害の評価	
臨床情報	
・脳卒中発作の有無	0, 1, 2, 3
・放射線画像	CT, MRI SPECT, PET
大脳白質病変は、画像所見を重視、病理対応を図る	
病理データベース	
・塞栓(embolism):	E, e
・血栓(thrombosis):	T, t
・ラクナ梗塞(lacuna):	L, l
・脳内出血(hemorrhage)	H, h
・クモ膜下出血	SAH
臨床症状に寄与、あるいは二次変性を伴えば大文字、死戦期のものは括弧内	

脳卒中発作の有無と回数、放射線画像はデジタル保存しデータベース化している。大脳白質病変は、画像所見を参考に、病理学的に対応を図っている。また心臓弁膜症に順じ、臨床症状に寄与、あるいは二次変性を伴っていれば大文字、死戦期のものは括弧内に入れて記載している。

る群をそう診断し、辺縁系・新皮質病変の評価には、レヴィー小体スコアを用いた¹²⁾。また、嗜銀顆粒性痴呆は、嗜銀顆粒がStage III以上か、Stage IIでも他に痴呆を説明する病理がない場

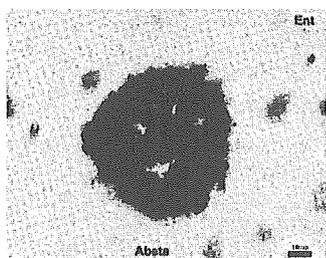


神経原線維変化のステージ = Braak分類



Neurofibrillary changes

図1. 神経原線維変化の Braak ステージ分類(文献5より引用, 一部改変)。認知機能障害とステージ分類がバラレルに動くことは, 多くの所見が支持する。



老人斑のステージ = Braak分類

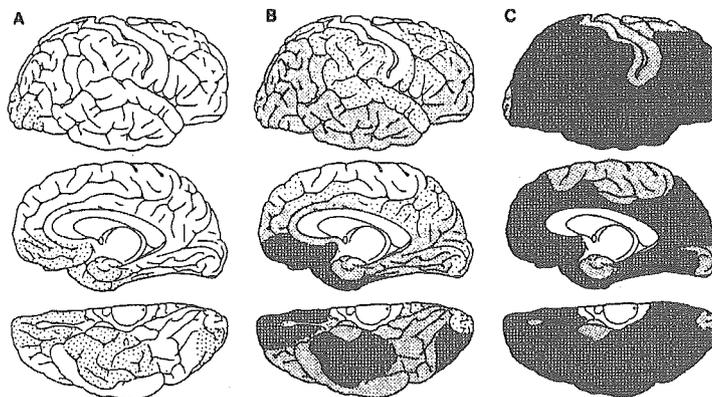


図2. 老人斑の Braak ステージ分類(文献5より引用, 一部改変)。ステージ分類と認知機能は相関しないが, ステージCでない, Braak 神経原線維変化新皮質ステージにはならないという, 相互作用が存在する。

レヴィー小体病変のステージ分類

抗リン酸化アルファシヌクレイン抗体免疫染色とH.E.染色で評価

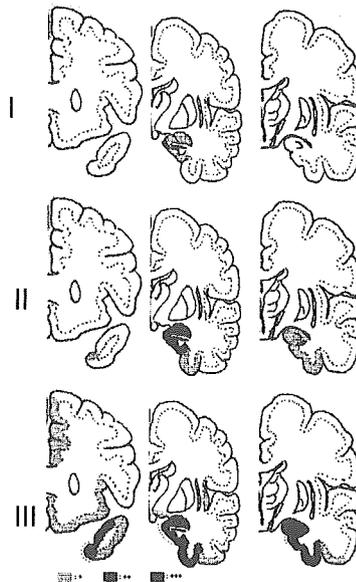
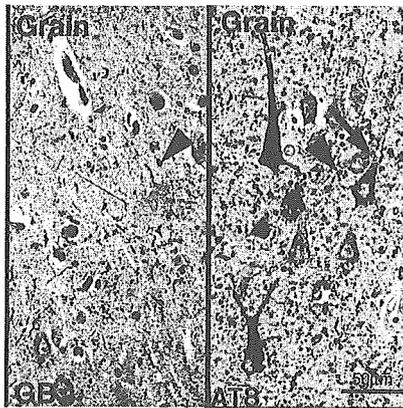


臨床病理分類	レヴィー小体スコア	痴呆
0 陰性		N/A
0.5 ニューロピルに陽性	B: brain stem (A: amygdala)	N/A
1. 細胞内に陽性	B: brain stem (A: amygdala)	N/A
2. Lewy小体関連神経変性+ 関連Parkinson症状なし 関連する痴呆なし	B: brain stem T: transitional N: neocortical	N/A
3. Parkinson病 痴呆記載なし	B: brain stem T: transitional	-
4. DLB/PDDT	T: transitional	+
5. DLB/PDDN	N: neocortical	+

Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol (2004)

図3. レヴィー小体病変のステージ分類。レヴィー小体スコアと臨床症状を組み合わせた我々の分類。レヴィー小体病変は、パーキンソン症状と痴呆というふたつの症状を考慮しなければならないこと、第一回レヴィー小体型痴呆国際コンセンサスガイドラインでは、パーキンソン症状と痴呆の発症間隔が、1年以内だとレヴィー小体型痴呆、一年以上だと痴呆を伴うパーキンソン病と呼ぶという、一年ルールが存在するため、さらに複雑になる（文献7より引用、一部改変）。

嗜銀顆粒のステージ分類



Saito Y et al:
J Neuropath Exp Neurol (2004)

図4. 嗜銀顆粒のステージ分類。迂回回よりはじまり、前方・後方に広がり、前頭葉に及ぶという我々のステージ分類を用いている（文献8より引用、一部改変）。

合をそう診断した。神経原線維変化優位型痴呆に関しては、Braakの老人斑ステージA以下で、神経原線維変化ステージIII以上で、他の痴呆を呈する病理を認めない症例をそう診断した。神経原線維変化優位型痴呆は嗜銀顆粒を高頻度に合併するが、嗜銀顆粒ステージがIIIの場合は、両者の合併と評価した。進行性核上性麻痺 (PSP) に関しては、脊髄前角・下オリブ核・歯状核・橋核・青斑核・黒質・動眼神経核・視床下核・淡蒼球内節に神経原線維変化が出現し、視床下核と黒質の変性を伴い、tuft-shaped astrocytesの出現をみるものを診断した。血管障害性痴呆は、NINDS-AIRENの診断基準に準拠したが⁶⁾、左海馬・視床・尾状核及びBinswanger型白質病変を呈する場合は、それに追加し含めることとした。

2.3. 認知機能の評価

入院患者全例に、医師が入院時 Mini-Mental State Examination (MMSE) を行い、担当看護師が入退院時に BADL, 退院時に IADL の評価を行う規則となっている。剖検後 7-13 日に行われるブレインカuttingカンファランスで、担当神経内科医が、これらの病歴を元に Clinical Dementia Rating (CDR)¹³⁾ を算定、神経心理リハビリテーション担当神経内科専門医が独立して算出した CDR と対比し、一致する場合は採用、不一致の場合は、病棟・外来主治医に確認し、それでも不明の場合、主治医の承諾のもとに、主たる介護者に電話でインタビューし確認を行った。また、認知障害のパス入院として、髄液バイオマーカー、MRI、SPECT あるいは folor-deoxy-glucose (FDG)- positron emission tomography (PET)、Wechsler Adult Intelligence Score Revised (WAIS-R) と Rivermead 行動記憶検査の検査を行った。

3. 結果並びに考察

結果を表4に示す。

表4. 痴呆例の病理

痴呆例の病理		
変性型痴呆	AD	177
	DG	60
	DLB/PDD	54
	NFTD	24
	AD+DLB(/PDD)	16
	PSP	9
	NFTD+DG	5
	PSP+DG	5
	DG+DLB	3
	VD	134
	AD+VD	32
痴呆例の全体に対する割合		674/1828

AD: Alzheimer 病, DG: 嗜銀顆粒性痴呆, DLB/PDD: レヴィー小体型痴呆・痴呆を伴うパーキンソン病, NFTD: 神経原線維変化優位型痴呆, PSP: 進行性核上性麻痺, VD: 血管障害性痴呆

3.1. アルツハイマー病 (AD)

現時点までで、DNA が保存され、蓄積された症例数は、1,828 例である。CDR 1 以上で痴呆と評価された症例は 674 例で、剖検例全体の 36.8% を占める。AD は 177 例で最も多く、9.7% と 10% 内外であるのは、欧米で言われている統計とほぼ一致する。この中で、髄液バイオマーカーが測定された症例では、タウとリン酸化タウは高値、アミロイドβ蛋白 (Aβ) は低値のパターンをとった。また、apoE ε4 allele の集積が確認され、年齢とは関係しなかった。

3.2. レヴィー小体型痴呆、特にアルツハイマー病との関係

一方、DLB/PDD は、単独では嗜銀顆粒性痴呆に次ぐ頻度だが、AD と両方の診断基準を満たす症例を合わせると 70 例になり、AD に次ぐことになる。この両者の診断基準を満たす群は、先述の如く、日本では diffuse Lewy body disease, common form に分類され、欧米では Lewy body variant of Alzheimer disease として、AD に含まれている。

AD の中で、レヴィー小体病変が線条体・新皮質に強く、黒質線条体系に極めて軽く、末梢自

律神経系に存在しない分布を示すものがあり、PS1 変異家族性 AD の扁桃核に記載されているごとく、AD に続発したシヌクレイノパチーと考えられる。我々の AD 177 例中 10 例がこの病理を呈する。

一方末梢自律神経系、黒質・線条体系に主座を置くが病変が軽く、線条体・新皮質病変がさらに軽い、Braak の Lewy 小体のステージ分類¹⁴⁾で早期に属する病理を呈するものが、AD 177 例中 23 例に存在し、一次性シヌクレイノパチーの合併と考えている。

DLB, Lewy body variant of Alzheimer disease の分類において、これらの群の扱いが研究者によって異なることが、議論を複雑にしている。

単純に計算すると、AD と診断してよい 194 例中、49 例 (32.8%) にレヴィー小体関連シヌクレイノパチーが伴っていることになる。臨床病理学的に、AD+DLB (/PDD) と病理学的に診断された症例は、向精神薬への過剰反応を示すこと、痴呆の進行速度が速いこと、転倒・大腿骨頸部骨折・寝たきりのかたちになりやすいこと、褥瘡・尿路感染・イレウス・誤嚥性肺炎等により、早期に死亡するケースが多いことなど、DLB/PDD に関連する症状を示しながら、臨床的にはほとんどが AD と診断されており、現時点では剖検をとらない限り診断がつかない点に留意が必要である。

なお、髄液バイオマーカーでは、DLB/PDD 中、老人斑のステージが高い症例は $A\beta$ の低下がみられ、タウやリン酸化タウは、AD 合併例以外は正常であった。また、apoE $\epsilon 4$ は、新皮質における Lewy 小体病変の強さと正の相関がみられたが、これは、随伴する AD 病変ないし老人斑の蓄積程度を反映している可能性がある⁸⁾。

3.3. 高齢者タウオパチー

嗜銀顆粒性痴呆に関しては、出現に関し老人斑との相関が認められない点と¹⁵⁾、微小管結合部位が 4 カ所存在するタウのアイソフォームで

形成されている点で¹⁶⁾、神経原線維変化とは異なる。ただ、他のタウオパチーである神経原線維変化優位型痴呆や進行性核上性麻痺 (PSP) に高頻度に合併し、症状を修飾している可能性がある点に留意が必要である。また、DLB/PDD とも合併頻度が高い。嗜銀顆粒性痴呆に関しては、精神科に受診する場合は辺縁系痴呆の病像をとるとされる。しかし、内科領域では、いわゆる高齢者に特有と考えられる、もの忘れ、易怒性、頑固さが強く、医療的介入の面で問題を来すかたちをとることが多い。AD とほぼ誤診されているが、経過が長い点が特徴と考えられる。髄液バイオマーカーが図られた症例は今のところ一例のみで、初期にタウとリン酸化タウが軽度高値、 $A\beta$ は正常範囲であった。apoE との関連では、 $\epsilon 2$ が多い傾向を持つ。

神経原線維変化優位型痴呆は、記銘力低下が主徴で、発症年齢が高い特徴を有する。嗜銀顆粒の合併例が多く、痴呆症状への相乗作用が予想される。ほとんどの症例が、軽度ながら老人斑を伴うが、全く伴わない症例も少数存在する。神経原線維変化のステージはほとんどが IV 以下である。髄液バイオマーカーに関しては、一例で髄液タウとリン酸化タウが極軽度上昇、 $A\beta$ は正常下限であった。apoE 多型は、 $\epsilon 4$ allele が少ないが、老人斑の出現が低い症例を選んでいる影響と考えられた。

PSP は、高齢者においてはしばしば痴呆で発症し、途中パーキンソン症状が出てきても、服用薬剤の副作用との鑑別が困難として、剖検で診断される症例が一定数存在する。これらの症例の病理学的特徴は、中脳と視床下核の変化が軽い点である。PSP においては、前帯状回・前頭弁蓋の萎縮は必発であり、これは MRI や FDG-PET でも、萎縮ないし代謝低下部位として検出される。その部分に必ずしもタウオパチーが強いわけではない。髄液バイオマーカーではタウ、リン酸化タウ、 $A\beta$ ともに正常であるが、5HIAA、HVA は一般に低値をとる。ただし、AD でもこれらマーカーは低値をとるので、

鑑別には役立つ。これら症例では、FDG-PETで視床・中脳の代謝低下が程度は軽いながら検出できることが多く、診断に有効である可能性がある。

以上述べた、嗜銀顆粒性痴呆・神経原線維変化優位型痴呆・PSPはAβ沈着の影響を受けない点で、ADや、DLB/PDD群とは独立して考慮すべき疾患と考えられる。

3.4. 血管障害性痴呆

血管障害性痴呆は、痴呆症例の19.9%を占める。頭蓋内動脈硬化は、我々の検討では30年間に激減しているが、かわってラクナ梗塞と、心房細動に伴う心原性塞栓が、激増している。欧米においては、脳血管障害がはっきりしている場合、それに伴う認知機能障害は脳血管障害の後遺症として評価し、脳血管障害性痴呆に含めない傾向がある。それだけでなく、脳血管障害に関しては、肉眼診断だけにとどめている施設も多い。さらに、剖検脳の減少から、画像所見を考慮せず、臨床診断をもとに両脳を凍結保存し、扁桃核、海馬、基底核・乳頭体・視床、後頭葉、中脳の標本のみで診断する方式が、欧米のブレインバンクで採用されており、変性型痴呆の頻度が高くなる土壌を作っている。

脳血管障害性痴呆に関しては、変性型痴呆病変が極めて軽い症例を選ぶこととなった。一方AD病変が存在するが、脳卒中発作ないし明らかな二次変性を伴っている症例を、合併例とした。ただ、この脳血管障害の病変が、認知機能に本当に影響を与えているかどうかの確証はない。前方視的追求を加えないと、この問題への最終的結論は得られない。

4. まとめ

高齢者痴呆患者の病理について述べた。臨床評価、神経病理学的検索方法、診断基準とも、施設間差があることを考慮し、出来る限り国際標準に基づき、症例を正確に記載して、蓄積していく立場を取っている。重複病変の意味づけに

ついては、前方視的臨床研究と、後方視的病理研究のふたつを組み合わせない限り、明確な結論は得られないと考えられる。

文 献

1. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR (2000) Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr* 71(4): 993-8.
2. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR (1996) Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *Jama* 275(7): 528-32.
3. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. (1991) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41(4): 479-86.
4. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. (2001) Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58(3): 397-405.
5. Braak H, Braak E (1991) Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82(4): 239-59.
6. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43(2): 250-60.
7. 村山繁雄, 齊藤祐子, 文村優一, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子 (2004) 東京都高齢者ブレインバンクの創設. *Dementia Japan* 18: 54-63.
8. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. (2004) Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 63(7): 742-9.
9. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. (2004) Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63(9): 911-8.
10. Saito Y, Ruberu NN, Harada M, et al. (2004) In situ detection of apolipoprotein E epsilon 4 in archival human brain. *Neuroreport* 15(7): 1113-5.
11. Murayama S, Saito Y (2004) Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24(3): 254-60.
12. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and path-

- ologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47(5) : 1113-24.
13. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140 : 566-72.
 14. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318(1) : 121-34.
 15. Braak H, Braak E (1987) Argyrophilic grains : characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 76(1) : 124-7.
 16. Togo T, Sahara N, Yen SH, et al. (2002) Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 61(6) : 547-56.
-

Neuropathology of the elderly patients with dementia

Shigeo Murayama, Yuko Saito

Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

The major neurological diseases causing dementia in the elderly were Alzheimer disease, vascular dementia, and a combination of the two, as has been reported. Lewy body-related alpha-synucleinopathy and senile tauopathy, including argyrophilic grain dementia, neurofibrillary tangle-predominant form of dementia, and progressive supranuclear palsy, also contributed to dementia, as did traumatic lesions (chronic subdural hematomas) and functional impairment in the circulation of cerebrospinal fluid (e.g., normal pressure hydrocephalus). There is accumulating evidences that certain chronic diseases, such as hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, dental disease, and malnutrition, may also lead to cognitive decline. It seems likely that these various disease states contribute additively to decline in mental status. Further elucidation of the relative role of each of these disease states to cognitive decline in the elderly will require comprehensive prospective and retrospective studies.

Address correspondence to Dr. Shigeo Murayama, Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (35-2 Sakaecho Itabashi Tokyo 173-0015, Japan)

外来診療での神経・筋疾患患者の
訴えのとりえ方

物忘れがひどい

村山 繁雄^{*1} 齋藤 祐子^{*2}

Key Words

記憶力低下
軽度認知機能障害 (mild cognitive
impairment: MCI)
アルツハイマー病
認知症 (痴呆)
記憶検査

- *1 東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム (神経病理)
- *2 東京都老人医療センター剖検病理科

どのような訴えに耳を貸すべきか

「物忘れがひどい」という訴えは、日常診療で非常によく耳にする。類似した訴えとしては「最近、記憶力が落ちてきた」、「最近、ぼけてきた」という直接的なものがある。その他にも、「昔のようではない」と能力の低下として訴えるもの、「気持ちが沈む」と、うつ様の訴えをするものまである。

物忘れの場合、本人の自覚的訴えより、介護者の評価がより重要である。物忘れがひどい場合には当然ながら、忘れたことも忘れてしまう状況が存在する。ひとり暮らしの場合、かなり認知症 (痴呆) が進んでからはじめて気づかれることが多いのも、指摘する介護者が存在しないからである。一方、アルツハイマー病でも初期の場合は、患者自身物忘れをある程度自覚しているので、「物忘れを自覚している場合には病的ではない」という言い方は正確ではない。逆に、アルツハイマー病や多くの認知症 (痴呆) の初期には全般的知能が保たれ、記憶のみが障害される。その場合、患者は医療サイドに対する時には

とりつくろうため、たとえ入院させても症状の存在を見逃すこともしばしば経験される。

記憶障害の部分に、妄想による作話が入り込んでいるかどうかは重要である。アルツハイマー病の物盗られ妄想は有名で、大抵警察ざたとなり、その対象がしばしば近親者に向くのでやっかいである。

以下に、私が大失敗をした症例を呈示する。

症例 1 79 歳、女性。74 歳頃よりめまいを主訴に外来初診。神経学的に明瞭な所見はなく、MRI、MRA にはっきりした所見はなく、頸椎症性めまいを疑い経過を見ていた。受診は本人一人であった。76 歳ころより、外来血圧が 145/80 を時に超えるため、家庭内血圧測定を行うよう指導した。起床時と就寝時の毎日の血圧測定のために、次回受診日の前日だけ起床時・朝食前・朝食後・排便前・排便後・昼食前・昼食後・夕食前・夕食後・入浴前・入浴後・就寝前の血圧を測って来るよう紙に書いてわたしたところ、毎日十二検を行い、血圧が測定毎に 20 前後上下することでパニックとなり、めまいがひどくなったという主訴で救急外来受診、入院となった。最近、物忘れがひどくなったという訴えがあり、

Mini-Mental State Examination (MMSE) で評価したが 28/30 点であった。半年後の 77 歳時、実際は仏壇の奥にしまっていた貯金通帳がとられたと言ってきかず、警察ざたとなり、家族が困って精神科受診、記銘力が著明に低下しておりアルツハイマー病の診断を受けた。家族はその診断を受け入れられず、セカンドオピニオンを求め私を受診。MMSE はこの半年の間に 24/30 に低下していた。家族の話の聞くと、物忘れがやや目立つ印象があるが、別世帯で基本的に独居に近いため年齢相応と考えていたとのことであった。一方、記憶検査として精神科で行われた Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) では、特に遅延再生が 2SD 以下の低下を示していた。記憶障害性軽度認知障害 (amnesic mild cognitive impairment) ¹⁾ からアルツハイマー病に移行した可能性を考え、鑑別のための我々のクリティカルパス (www.mci.gr.jp 参照) に従い、入院精査を行った。リバーミード行動記憶検査では 1.5SD 以上の低下、MRI 全脳容量スキャンで海馬の軽度萎縮の疑い、髄液のタウ、リン酸化タウ高値、アミロイド β 蛋白低値、脳血流シンチ (SPECT) 統計画像で後部帯状回の血流低下を認め、アルツハイマー病初期と診断し、塩酸ドネペジルの投与を開始した。

本例の反省点は高齢者の場合、めまい等の不定愁訴は軽いうつ症状の反映である可能性があり、うつが認知症 (痴呆) の初期症状であることが多い点から要注意である。家庭内血圧測定でパニックをおこした時点で、異常の存在を見抜く必要があった。認知症 (痴呆) 例の場合、医療における指示が守れない、あるいはそれが元で何らかのトラブルが起きることは見逃してはいけないポイントである。また、本人が物忘れを訴えているにもかかわらず、記憶検査としては三語再生しか持たない MMSE のみで評価したことも、大きな間違

いである。また、物忘れが問題の場合は、主たる介護者の同席を求めることは必須である。

物忘れが病的か生理的か

記憶障害につじつまあわせの作話が入り、それが一定しないことは重要な鑑別点となる。参考例を呈示する。

症例 2 90 歳、女性。嚥下障害を主訴に受診。難聴が高度のため、意思疎通は主たる介護者である長男を通じてかろうじて可。症候より重症筋無力症を疑いテンシロンテストを施行したところ陽性であった。入院を勧めるも承諾が得られず、三日目の外来で入院に同意。入院後安静により、抗コリン薬投与のみで改善。病棟回診時、私と初対面であると言うだけでなく、「外来でみたじゃない」と筆談しても、「一回くらいみたぐらいで主治医面されても困る」と反論。通常の心理検査は難聴と本人がのらないため施行不能。退院後、上気道炎を契機にクリーゼをおこし死亡。剖検で神経病理学的にアルツハイマー病変が確認された。この症例の場合、何度か診察した主治医を忘れた上に、つじつまあわせのための作話が入っている点が、病的であることを強く示唆する。

忘れる内容も重要である。加齢に伴う物忘れで、日本人に最も多いのは人の名前が思い出せないという訴えである。会議の時に、目の前にいる社長の名前が思い出せなくなったという訴えはしばしば経験する。米国のように個人名を大事にする社会と異なり、「社長」と呼んでいれば大きな問題にはならない場合、必ずしも病的とは言えない。これが食事をしたことを忘れるとなると、問題となる。「嫁が食事をちゃんと食べさせてくれない」と、被害妄想的要素が加わるかいかもポイントとなる。食事をしたことを忘れたことによる繰り返し食は体重増加をもたらすため、高齢者における体重増加は、認知症発症の可

能性を常に考慮する必要がある。

医療上のトラブルより病的性格が明らかになることも多い。以下に参考例を呈示する。

症例 3 82歳、女性。物忘れを主訴に、家族が受診させた。簡単な問診とCT scanで慢性クモ膜下血腫がないことを確認した上で、MMSEを施行し、24点とボーダーゾーンの点数であるため、先述した軽度認知障害のクリティカルパスに従い入院とした。糖代謝ボジトロンCT (fluorodeoxy glucose:FDG-PET)を撮像予定で昼食待ちにしていたところ、本人は食事が来ないのは何らかの手違いと勝手に判断し、院内の食堂で昼食を食べて戻って来たため検査結果の信頼性がなくなってしまった。リバーミード行動記憶検査1.5SD以下、髄液タウ、リン酸化タウ高値、アミロイド β 蛋白低値より、アルツハイマー病と診断した。

どのような質問をしたらよいか

物忘れ外来にくる場合、何かトラブルを起こしての受診の場合は、そのトラブルの状況を細かく聞き、記憶障害の要素でどの程度説明できるかが重要となる。ご家族に問診する時、本人が同席の方がよいかどうかは最初に何気なく聞いておき、同席しないところでの説明を希望される場合には看護師さん等と共同し、ご家族への問診中、患者本人には問診票の作成等、何らかの課題を与えて観察してもらおう等の対応を図る。

本人に聞く場合、約束事を忘れること、ちょっとメモするかわりに覚えるような内容が覚えられないことが初期症状であるので、たとえば待ち合わせの約束を忘れることはなかったか？、電話がかかってきたことを取り次ぐことを忘れたことはないか？、などの問かけが参考になる。また、介護者への問診と本人への問診で、重篤度が異なるかどうか重要である。

介護者への質問としては、具体的な事例として、どういうことがあったかを聞き出すことが重要である。その場合、社会的に問題となる部分と家族関係上問題となる部分に分けて聞き出すと、あとの対応が楽である。

本人の訴えが介護者の訴えより強い場合、介護者による病状否認の可能性が除外できるのであれば心気症的背景を考慮する。この場合、専門的検査をどこまで行うかが問題となるが、殆どの場合ドクターショッピングを行っているので、受診歴がある程度参考になる。

背景に存在する可能性のある病態と疾患

物忘れの背景疾患として最も問題となるのは、アルツハイマー病である。海馬の進行性の萎縮、脳血流・糖代謝で後部帯状回、頭頂葉、側頭葉内側面の血流・代謝低下、髄液バイオマーカーにおけるタウ、リン酸化タウ高値、アミロイド β 蛋白低値が特徴的である。高齢者においては、この他にレヴィー小体型痴呆、我々が高齢者タウオパチーと呼んでいる。神経原線維変化優位型痴呆、嗜銀顆粒性痴呆、進行性核上性麻痺がいわゆる変性型認知症(痴呆)に含まれている可能性に留意する²⁾。

脳血管障害が記憶障害の原因となることもある。海馬、脳弓、乳頭体、乳頭体・視床束、視床前核の、いわゆるPapetzの回路の優位半球側が障害された場合、しばしば記憶障害のみが前景にでる。外来初診時最もひどく、徐々に改善する経過が脳血管障害を疑わせる根拠となる

薬物の影響は常に考慮する必要がある。睡眠薬と飲酒は病歴採取で必ず確認する必要がある。特徴としては記憶障害が変動し、脱落がしばしば島状である点である。睡眠薬による場合、一過性全健忘のかたちをとる場合がある。アルコール依存の場合、Wernicke-Korsakof症候群が鑑別の対象となり、MRI画