

のは 1456 例（男性 780 例、女性 676 例、死亡時年齢 51～106 歳、平均 81.4±9.1 歳）であった。

以下に合併病理の評価について述べる。大脳の脳血管障害については、死亡直前のものを除いて、以下のいずれかの条件を満たす場合、認知機能低下に関与しうる合併症（以下 CVD）とみなした：i) 臨床病歴において stroke event が明らかなもの、ii) 臨床病歴に明らかな巣症状の記載があったもの、iii) 病理所見として二次変性を伴うもの、iv) 戦略拠点破壊型脳梗塞（strategic infarct）に相当する視床、尾状核、海馬の病変で、周囲組織の萎縮・変性をともなうもの、v) 白質にび慢性に小梗塞巣および虚血性病変が多発しているもの（Binswanger 型白質病変を含む）。またアミロイドアンギオパチーについては、以下の 4 段階にステージ分類を行った：stage 0；アミロイドアンギオパチーを認めない、stage 1；小血管壁にアミロイド沈着を認める、stage 2；血管平滑筋へのアミロイド沈着と変性を認める、stage 3；アミロイドアンギオパチーによる出血を認める）。stage 3 のものを認知機能低下に関与しうる合併症として、上述の CVD の中に含めて分類した。レヴィー小体病変については、以下のいずれかの条件をみたまず場合、認知機能低下に関与しうる合併症（Lewy body disease：LBD、以下レヴィー小体病）とみなした：i) 臨床的にパーキンソン症状の記載があり、黒質にレヴィー小体の出現と変性所見のあるパーキンソン病、ii) 臨床的に認知症の記載があり、McKeith らによるレヴィー小体スコア[7]が新皮質型あるいは移行型に分類される症例。嗜銀顆粒病変については、Gallyas-Braak 染色標本を主に、抗リン酸化タウ免疫染色を併用した観察で、以下の 4 段階にステージ分類を行った[8]：stage 0；嗜銀顆粒を認めない、stage 1；迂回回およびその近傍に限局して嗜銀顆粒を認める、stage 2；側頭葉内側面お

よび扁桃核に嗜銀顆粒病変が進展している、stage 3；前帯状回、島回、中隔野、側坐核に嗜銀顆粒病変が進展している。stage 2 以上を認知機能低下に関与しうる合併症（argyrophilic grain disease、以下嗜銀顆粒病）とみなした。また抗リン酸化タウ免疫染色で観察される、thorn-shaped astrocyte [9]については出現例と非出現例に分類した。脳挫傷については、後遺障害の臨床記載があるもの、あるいは病理所見で二次変性を伴うものを認知機能低下に関与しうる合併症とみなした。以上の基準で認知機能低下に関与しうると判定した合併症、および他の臨床病理学的に診断された非 Alzheimer 型認知症（NFTD を除く）を除外し、Alzheimer 関連変化（NFT および SP）以外に認知機能低下の原因になりうる病理所見を有しないものを、各々の老年性変化群の純粋例（それぞれの群名に“純粋”を付加して表す、例：純粋 NFT 変化群）とし、それ以外を合併例（それぞれの群名に“合併”を付加して表す、例：合併 NFT 変化群）とした。

次に統計学的手法について説明する。性差については、母集団との間で母比率の検定を行った。平均死亡時年齢に関する群間比較に際しては、Wilcoxon の順位検定を用いた。認知症の有病率および合併症の頻度に関する群間比較には Fisher の正確検定を用いた。ステージ分類による半定量評価に関する NFT 変化群と他の群との群間比較に際しては、ステージを測定量（連続量）とみなして Wilcoxon の順位検定を行った。ApoE 多型に関する群間比較に際しては、 χ^2 検定または Fisher の正確検定を用いた。いずれの検定においても両側検定で有意水準は $p < 0.05$ とした。

（倫理面への配慮）

本研究は後方視的研究であり、すべての剖

検脳は、東京都老人医療センターにおける連続剖検例のうち、剖検承諾書より中枢神経系の病理学的検索の許可が得られた症例である。また、ApoE 遺伝子多型の検索に関しては、遺伝子研究の同意は解剖承諾書より得、東京都老人総合研究所および東京都老人医療センターの倫理委員会の承認のもとに行った。

C. 研究結果

4型の各老年変化群の症例数はそれぞれ、微小変化群：812例（49.9%）、SP変化群：357例（21.9%）、AD変化群：328例（20.1%）、NFT変化群：131例（8.0%）であった（図1）。NFT変化群の129例はBraak NFT stage IVを超えず、stage Vであった残りの2例は、石灰沈着を伴うび慢性神経原線維変化病とレビー小体病の合併病理例と、左大脳半球の広範な陳旧性脳梗塞に伴い、新皮質や皮質下諸核に左優位のNFTの出現を認めた症例であった。NFT変化群の年齢層別頻度は加齢とともに直線的に増大した（図2）。NFT変化群の平均死亡時年齢は 87.7 ± 8.4 歳であり、他の3群より高齢で、微小変化群（ 78.2 ± 8.8 歳）、SP変化群（ 81.1 ± 8.1 歳）とは有意差があったが、AD変化群（ 86.3 ± 7.9 歳）とは有意差がなかった。NFT変化群の性差は、母集団との比較において、85歳未満では女性が有意に多かったが、85歳以上では有意ではなかった。ApoE 遺伝子多型の比較において、NFT変化群はe4の所有率が4群の中でもっとも低く、85歳以上の微小変化群とは有意差が検出されなかったが、SP変化群・AD変化群両群および85歳未満の微小変化群とは有意差があった。NFT変化群は、85歳未満では他の3群よりも合併する嗜銀顆粒病変のステージが有意に高かったが、85歳以上ではAD変化群との比較においてのみ有意差をもって高かった。thorn-shaped astrocyteの合併率は、他の3群よりNFT変化群が有意に高かった。レビー小体病の合併については、AD変化

群より低い傾向があったが有意差はなかった。アミロイドアンギオパチーの合併はSP変化群およびAD変化群より有意に軽度であった。

後方視的に認知機能が評価可能であった全1456例中、認知症を有したNFT変化群は60例（4.1%）、認知症を有し合併症を持たない「純粋NFT変化群」は11例（0.7%）であった（図3）。認知症を有した合併NFT変化群49例の内訳は、NFT優位型老年性変化との二重合併例として、CVDの合併：13例、嗜銀顆粒病の合併：13例、レビー小体病：4例、進行性核上性麻痺（Progressive supranuclear palsy: 以下PSP）の合併：3例、脳挫傷：1例、クロイツフェルト・ヤコブ病：1例、レビー小体を伴わない黒質変性症：1例であり、三重合併例としてCVDおよび嗜銀顆粒病との合併：5例、嗜銀顆粒病およびPSPとの合併：5例、脳挫傷および嗜銀顆粒病との合併：2例、DNTECおよびレビー小体病との合併：1例であった。全認知症例660例に占める純粋NFT変化群の割合は1.7%であった。11例の認知症を有した純粋NFT変化群は、男性2例、女性9例、平均死亡時年齢は 92.0 ± 7.4 歳であり、これは認知症を有した純粋AD変化群（ 86.1 ± 7.8 歳）およびCDR=0のNFT変化群（ 85.1 ± 8.3 歳）より有意に高く、認知症を有した合併NFT変化群

（ 88.2 ± 7.4 歳）と比較しても高かったが有意ではなかった。認知症を有した純粋NFT変化群11例の臨床症状は、ほぼ記憶障害と見当識障害に限られていたが、少数ながら関係妄想、好褥傾向を呈する症例（それぞれ1例）があった。

Braak limbic stage（NFT stage III～IV）における、NFT変化群（113例、平均死亡時年齢 87.9 ± 8.5 歳）およびAD変化群（194例、

平均死亡時年齢 86.3 ± 7.6 歳) の、認知機能のまとめを図 4 に、合併病理のまとめを表 1 に示した。認知機能障害を有した ($CDR \geq 0.5$) 症例の割合は、同じステージ内での比較では有意差がなかった。しかし、認知機能障害を有する純粋例の割合は、それぞれのステージにおいて NFT 変化群の方が低い割合を示した。軽度認知障害に相当する $CDR=0.5$ の症例の占める割合は、NFT stage III においては NFT 変化群 (24%) と AD 変化群 (26%) とで同等であったが、stage IV においては、NFT 変化群 (32%) の方が AD 変化群 (7%) よりも多かった。また、NFT stage IV において、認知機能障害を有した合併 AD 変化群 30 例中 $CDR=0.5$ にとどまった症例は 1 例しかなかったのに対し、合併 NFT 変化群においては、17 例中 4 例が $CDR=0.5$ にとどまっていた。

認知機能障害を有した NFT 変化群および AD 変化群の合併病理について (表 1)、嗜銀顆粒病を合併して認知機能障害を呈した例および PSP を合併して認知機能障害を呈した例の割合は、NFT 変化群の方が AD 変化群 よりも有意に高かった。対照的に、レビー小体病の合併は NFT 変化群より AD 変化群の方が高頻度であったが、有意ではなかった。CVD を合併して認知機能障害を呈した例の割合は、NFT 変化群の方が AD 変化群 よりも高い傾向があったが有意ではなかった。

D. 考察

131 例の NFT 変化群のうち、特異例と考えられる 2 例を除いた 129 例の Braak NFT stage が IV を超えなかったという本研究の結果は、NFTD についてこれまで報告されてきた、ほぼ辺縁系に限局した NFT の集積という特徴 [1-4] に合致していた。

NFT 変化群の示した、加齢による直線的な

頻度増加は、他の 3 群と大きく異なる特徴であった。これは、SP を伴う老化の方が生命予後として不良である、つまり病的意義が大きいことを示唆するとともに、老化の過程として NFT 変化群から AD 変化群への移行が少ない可能性をも示唆している。また、ApoE 遺伝子多型について、NFT 変化群は $\epsilon 4$ の所有率が非常に低いことが大きな特徴であった。NFTD の ApoE $\epsilon 4$ に関しては、80 歳以上の正常コントロール群 [10] や 90 歳以上の AD 群 [3] と有意差がないという報告があり、本研究においても NFT 変化群は微小変化群とは有意差が検出されなかったが、AD 変化群とは 85 歳以上でも依然として明確な有意差があり、やはり NFT 優位型変化の独立性を支持する所見といえる。

アルツハイマー関連病理に合併するタウ蛋白関連の病理として、本研究では嗜銀顆粒と thorn-shaped astrocyte を評価したが、いずれも NFT 変化群においては 85 歳以前の症例において陽性率 (および嗜銀顆粒においてはステージ) が高いことが示され、NFT 変化群においては NFT の集積とともにこれらの老化関連タウ病変が促進されている可能性が考えうる。

NFT 変化群と AD 変化群は、微小変化群および SP 変化群との比較において認知機能低下への関与が明らかであり、NFT 優位型老年性変化は単独で認知機能障害を呈しうることが示された。さらに、NFT 優位型変化と AD 型変化との間には、同等の NFT ステージであっても、認知機能低下への関与に明らかな差異が存在することが示された。認知機能障害を有した NFT 変化群と AD 変化群では合

併病理のスペクトラムに相違があり、NFT 変化群には嗜銀顆粒病や PSP の合併が多いことで、AD 変化群とはほぼ同率の認知機能障害を呈することが示唆された。さらに、Braak NFT stage IV において、NFT 変化群の方に CDR が 0.5 にとどまる症例の割合が多く、合併症を有してもその傾向は変わらなかった。

E. 結論

本研究で明らかになった NFT 優位型老年性変化の特徴は以下の通りである：1) 加齢に伴い直線的に頻度が増加する、2) ApoE ε4 の所有率が低い、3) 単独でも認知機能低下

〔参考文献〕

1. Ulrich, J., et al., *Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia*. Neurodegeneration, 1992(1): p. 257-264.
2. Baner, C. and K.A. Jellinger, *Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer type: a rare subtype in very old subjects*. Acta Neuropathol (Berl), 1994. 88(6): p. 565-70.
3. Jellinger, K.A. and C. Baner, *Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia)*. Brain Pathol, 1998. 8(2): p. 367-76.
4. Yamada, M., et al., *Senile dementia of the neurofibrillary tangle type: a comparison with Alzheimer's disease*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2001. 12(2): p. 117-26.
5. 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜, *軽度認知障害の神経病理*. 神経研究の進歩, 2004. 48(3): p. 441-9.
6. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol (Berl), 1991. 82(4): p. 239-59.
7. McKeith, I.G., et al., *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop*. Neurology, 1996. 47(5): p. 1113-24.
8. Saito, Y., et al., *Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy*. J Neuropathol Exp Neurol, 2004. 63(9): p. 911-8.
9. Ikeda, K., et al., *Thorn-shaped astrocytes: possibly secondarily induced tau-positive glial fibrillary tangles*. Acta Neuropathol (Berl), 1995. 90(6): p. 620-5.
10. Baner, C., et al., *Low prevalence of apolipoprotein E epsilon 4 allele in the neurofibrillary tangle predominant form of senile*

を引き起こしうるが、その影響は SP と NFT の両方を伴う老年性変化である AD 型変化よりも小さく、とくに超高齢者における軽度認知障害の背景病理としての意義が大きい、4) 他の合併する病理と相加的に作用して認知機能低下の原因となることが多く、合併病理として主要なものは嗜銀顆粒病、進行性核上性麻痺、脳血管障害であり、とくに嗜銀顆粒病変は比較的若い症例でも合併率が高く、認知機能への影響も大きい。

図 1: Braak らの NFT および SP のステージ分類を利用した、老年性変化 4 群の分類基準と、全対象症例のステージ分類結果 NFTC: NFT 変化群、MSC: 微小変化群、PSC: SP 変化群、ADC: AD 変化群、下表の数字は各ステージに分類された症例数を表す。

		Braak NFT stage						total	
		0	I	II	III	IV	V		VI
Braak SP stage	0	MSC			NFTC				
	A	PSC			ADC				
	B	PSC			ADC				
	C	PSC			ADC				
		0	I	II	III	IV	V	VI	total
0	29	309	97	47	14	2	0	498	
A	13	282	82	53	15	0	0	445	
B	8	160	90	66	16	3	1	344	
C	3	48	48	73	58	81	30	341	
total	53	799	317	239	103	86	31	1628	

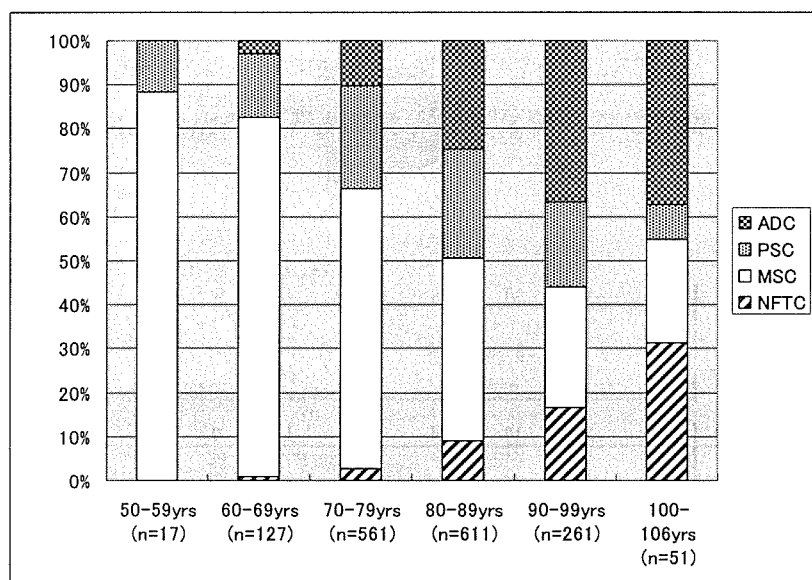


図 2: 10 歳ごとの死亡時年齢層別にみた、各老年性変化群の占める割合 NFTC: NFT 変化群、MSC: 微小変化群、PSC: SP 変化群、ADC: AD 変化群。NFT 変化群は 100 歳代にいたるまで直線的な頻度増加傾向を示すが、AD 変化群は 90 歳代と 100 歳代でほとんど差がない。

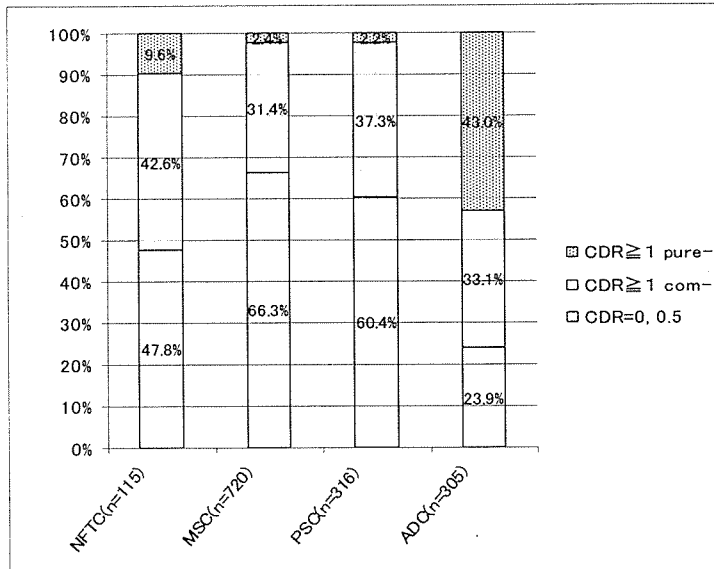


図 3: 各老年変化群における認知症の有病率 NFTC: NFT 変化群、MSC: 微小変化群、PSC: SP 変化群、ADC: AD 変化群、pure-: 各群における純粋例、com-: 各群における合併例。認知症の有病率および認知症を有した純粋例の割合とも、NFT 変化群は微小変化群および SP 変化群よりも有意に高く、AD 変化群よりも有意に低い。

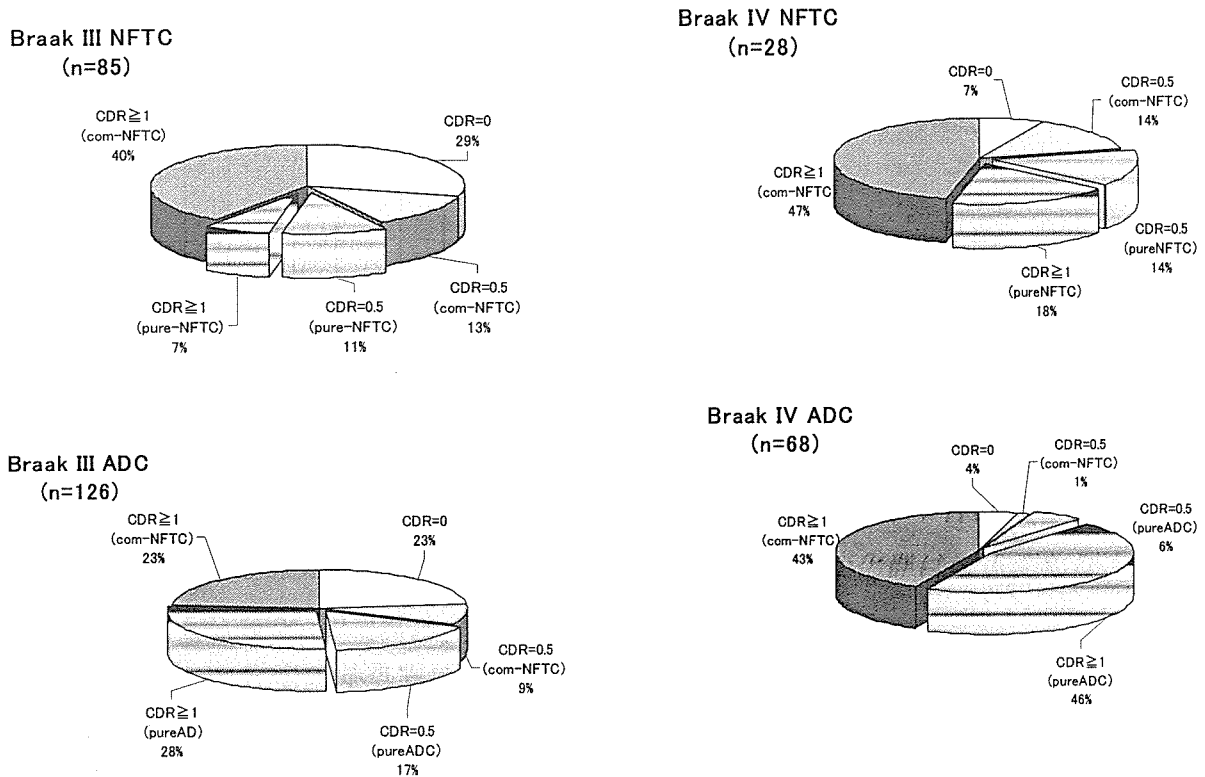


図 4: Braak NFT limbic stage における、NFT 変化群と AD 変化群の認知機能障害の有病率 NFTC: NFT 変化群、ADC: AD 変化群、pure-: 各群における純粋例、com-: 各群における合併例、CDR: Clinical dementia rating。

	NFTC	ADC		
CDR=0	27	32		
CDR=0.5	28	38		
pure-			13	25
com-			15	13
CVD		9		4
AGD		7		9
PSP		1		0
LBD		0		0
Trauma		0		1
other		0		0
CDR≥1	58	124		
pure-			11	60
com-			47	64
CVD		16		25
AGD		25		22
PSP		8		2
LBD		4		17
Trauma		2		1
other		3*		1**

CVD: Cerebro-vascular disease
 AG: Argyrophilic grain disease
 PSP: Progressive supranuclear palsy
 LBD: Lewy body disease
 * Creutzfeldt-Jakob disease: 1, Nigral degeneration: 1,
 Metastatic tumor: 1
 ** Huntington's chorea: 1

表1 : Braak NFT limbic stage における、NFT 変化群と AD 変化群の合併症の比較

CDR : Clinical dementia rating、pure- : 各群における純粋例、com- : 各群における合併例、
 CVD : 脳血管障害、AGD : 嗜銀顆粒病、PSP : 進行性核上性麻痺、LBD : レヴィー小体病、
 表中の数字は症例数を表す。

筋萎縮性側索硬化症と軽度認知障害

分担研究者：齊藤祐子 東京都老人医療センター 病理部門
研究協力者：初田裕幸、池村雅子、仙石鍊平、崎山快夫、村山繁雄
東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク

研究要旨

高齢者筋萎縮性側索硬化症における、認知障害とユビキチン化封入体(UI)との関係を明らかにする。

A. 研究目的

歯状回・嗅内野におけるユビキチン化細胞質内封入体 (UI) は、湯浅三山型認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSD)と UI を伴う前頭側頭型認知症(FTD-U)の必須病理所見である。高齢者専門病院連続剖検例で、ALS/ALSD/ FTD-U 症例に対し、免疫組織化学的検索を行うことで、高齢者における認知障害と UI との関連を明らかにした。

B. 研究方法

高齢者専門病院連続剖検例の孤発性 ALS 18 例/ ALSD 2 例/ FTD-U 2 例、平均年齢 73.7±5.8 歳、男:女=8:14 を対象とし、パラフィン切片を、抗 ubiquitin、TDP-43 抗体にて免疫組織化学的に検索した。また臨床的には、後方視的に病歴より認知障害を検索した。

C. 研究結果

ALSD 全例に UI を認め、ALS 18 例中 6 例に UI を認めた。臨床的に ALS と診断され、CDR(clinical dementia rating)≥1 であった 3 例は、UI を伴うか、認知障害を説明する他の病理を合併していた。上記を除いた ALS 中、UI ありでは 4 例中 3 例が、UI なしでは 10 例中 1 例が CDR=0.5 であった。

UI 陽性全症例に、TDP-43 陽性細胞質内封入体を認め、UI 陰性 12 例のうち、3 例に

TDP-43 陽性封入体を認めた。TDP-43 陽性封入体を認めない症例では、CDR=0 が 8 例、CDR=0.5 が 1 例で、CDR≥1 は認めなかった。

D. 考察

上記より、高齢者 ALS では、UI が高頻度に認められ、UI を伴う症例では MCI を含む認知障害を持つ症例が高頻度に認められ、これらが深く関与している所見を得た。また、TDP-43 免疫染色は、UI やその前駆体を検出するのに優れていることを示した。

E. 結論

高齢者 ALS では、UI を高頻度に認め、MCI を含む認知障害に関与することを明確にした。

F. 健康危険情報：特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

1. Hatsuta H, Saito Y, Murayama S, et al: High incidence of ubiquitinated inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. 17th International symposium on ALS/ MND, Yokohama, 2006.12.1

H 知的財産権の出願・登録状況

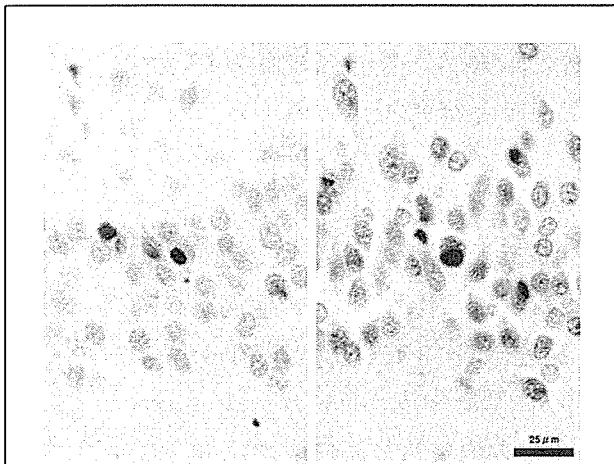
1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特になし。

図 1a : (抗ユビキチン抗体免疫染色)

海馬歯状回顆粒細胞のユビキチン陽性細胞質内封入体

図 1b : (抗 TDP-43 抗体免疫染色)

細胞質内に、ユビキチン陽性細胞質内封入体と同様の形態で認められ、それらを持つ細胞の核の染色性は、著しく低下している。



MCI の背景病理推定における、バイオマーカーの有用性 ・ 剖検例との対比

分担研究者：金丸 和富 東京都老人医療センター 神経内科
研究協力者：小宮 正 東京都老人医療センター 神経内科
齊藤 祐子 東京都老人医療センター 病理
村山 繁雄 東京都老人総合研究所ゲノム

研究要旨

脳脊髄液バイオマーカー (CSF tau, ptau, A β 42) の診断的意義について、剖検例を用いて検討した。[方法]対象は、脳脊髄液所見と病理像を対比できた 56 症例 (男 38 例, 女 18 例. 検査時平均年齢 75.7 \pm 9.2 歳). 病理診断の内訳は、アルツハイマー病 (AD) 6 例, パーキンソン病 (PD) 1 例, レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) 10 例, 進行性核上性麻痺 (PSP) 9 例, 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 3 例, 嗜銀顆粒性認知症 (DG) 2 例, 運動ニューロン疾患 (MND) 5 例, 脊髄小脳変性症 (SCD) 2 例, ピック病 (Pick) 1 例, 血管性認知症 (VD) 6 例, Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 3 例などである。CSF tau, ptau, A β 42 の測定は、ELISA (Innogenetics) を用いて行った。[結果および考察] CSF tau (pg/ml) は、AD 648.2 \pm 397.1, PD 127.4, DLB 102.5 \pm 60.0, PSP 119.1 \pm 107.3, CBD 156.3 \pm 76.3, DG 338.0 \pm 357.4, MND 179.6 \pm 167.7, SCD 205.1 \pm 39.1, Pick 122.6, VD 116.4 \pm 115.4, CJD 1990.4 \pm 2762.6, CSF ptau (pg/ml) は、AD 62.4 \pm 23.2, PD 29.5, DLB 39.8 \pm 11.4, PSP 39.3 \pm 15.2, CBD 36.6 \pm 4.0, DG 50.8 \pm 27.5, MND 36.0 \pm 10.0, Pick 38.8, VD 27.4 \pm 4.6, CSF A β 42 (pg/ml) は、AD 236.5 \pm 115.3, PD 652.7, DLB 407.1 \pm 128.1, PSP 579.0 \pm 147.6, CBD 483.1 \pm 439.3, DG 858.8 \pm 197.8, MND 587.3 \pm 244.1, SCD 817.6 \pm 152.5, Pick 630.5, VD 814.6 \pm 499.6, CJD 513.3 \pm 484.2 であった。CSF tau, ptau は AD で高値, また、CSF A β 42 は、AD, および、DLB において低値をとった。DG の 1 例で経過中 CSF tau, ptau が高値をとった。CJD における CSF tau は、進行が速く経過が短い症例で異常高値をとった。[結論]脳脊髄液バイオマーカーの剖検例における検討では、AD における CSF tau, ptau の高値, CSF A β 42 の低値が顕著であった。DLB においては、CSF tau, ptau は上昇せず、A β 42 が低値となった。CJD における CSF tau の上昇は、臨床経過に関連していた。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の診断における脳脊髄液バイオマーカー (tau, ptau, A β 42) については、これまで多

くの報告と総説があり、CSF tau, ptau の上昇と CSF A β 42 の低下を基にした臨床診断上の有用性は、ほぼ確立されている¹。しかし、その診断感度や特異性は、報告によってばらつきが

ある。その原因として、臨床例では、診断が十分確定していない点があげられる。

本研究では、病理診断の確定した剖検例を対象として、髄液バイオマーカーのADやその他の関連疾患の診断における有用性について検討することを目的とした。症例数は、まだ少ないが、これまでの検討の結果について報告する。

B. 研究方法

対象は、臨床経過中の脳脊髄液所見と病理像を対応できた56症例(男38例, 女18例, 検査時平均年齢75.7±9.2歳)。病理診断の内訳は、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)6例, パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)1例, レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)10例, 進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)9例, 大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)3例, 嗜銀顆粒性認知症(dementia with grains: DG)2例, 運動ニューロン疾患(motor neuron disease: MND)5例, 脊髄小脳変性症(spinocerebellar degeneration: SCD)2例, ピック病(Pick)1例, 血管性認知症(vascular dementia: VD)6例, Creutzfeldt-Jakob病(CJD)3例などである。

脳脊髄液は、腰椎穿刺により採取した。最初の約3mlは、細胞数や総蛋白量などルーチン検査に使用し、その後の髄液1mlを測定に用いた。測定までの髄液は、-80°Cに保存した。2回以上、繰り返して髄液検査を施行している症例では、第1回目の髄液検査の結果を用いた。

CSF tau, ptau-181(Thr), Aβ42の測定は、ELISA(Innotest htau, ptau-181, Aβ1-42, Innogenetics)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

脳脊髄液検査は、患者より承諾を得た後に行った。

C. 研究結果

CSF tau(pg/ml)は、AD 648.2±397.1, PD 127.4,

DLB 102.5±60.0, PSP 119.1±107.3, CBD 156.3±76.3, DG 338.0±357.4, MND 179.6±167.7, SCD 205.1±39.1, Pick 122.6, VD 116.4±115.4, CJD 1990.4±2762.6であった(表1, 図1)。

CSF ptau(pg/ml)は、AD 62.4±23.2, PD 29.5, DLB 39.8±11.4, PSP 39.3±15.2, CBD 36.6±4.0, DG 50.8±27.5, MND 36.0±10.0, Pick 38.8, VD 27.4±4.6であった(表1, 図2)。

CSF Aβ42(pg/ml)は、AD 236.5±115.3, PD 652.7, DLB 407.1±128.1, PSP 579.0±147.6, CBD 483.1±439.3, DG 858.8±197.8, MND 587.3±244.1, SCD 817.6±152.5, Pick 630.5, VD 814.6±499.6, CJD 513.3±484.2であった(表1, 図3)。

CSF tau, ptauはADで高値、また、CSF Aβ42は、AD, および、DLBにおいて低値をとった。DGの1例で経過中CSF tau, ptauが高値をとった(表2)。CJDにおけるCSF tauは、進行が速く経過が短い症例で異常高値をとった(表3)。

D. 考察

今回の剖検例を用いた検討においても、ADにおけるバイオマーカーの変化(tau, ptauの上昇, および、Aβ42の低下)が顕著であり、ADの診断における有用性が示された。以前、報告したように、変性疾患を対象とすると、CSF tau, ptauの上昇は、NFTの程度と、また、CSF Aβ42の低下は、β pathology(老人斑, アミロイド・アンギオパチー)と相関していた²。

さらに、MCIレベルでのADの早期診断におけるバイオマーカーの有用性についても、現在、前向き研究により検討中である。

以前、臨床例を用いた検討により、DLBにおいては、tauは正常であり、Aβ42が低値となることを報告した³。今回、剖検例においても同様な結果を得ている。

PSPやCBDでは、特に特徴的な所見は示さなかった。DGの経過中、1例でtau, ptauが高値となった。さらに症例を増やして検討する必要がある。

CJDにおけるCSF tauの上昇は、臨床経過に関連しており、進行が速く経過が短い症例で異常高値をとり、経過の比較的長い症例では、軽度高値にとどまった。

E. 結論

脳脊髄液バイオマーカーの剖検例における検討では、ADにおけるCSF tau, ptauの高値、CSF A β 42の低値が顕著であった。DLBにおいては、CSF tau, ptauは上昇せず、A β 42が低値となった。CJDにおけるCSF tauの上昇は、臨床経過に関連していた。

[参考文献]

1. 東海林幹夫：Alzheimer 病の診断検査法。Annual Review 神経 2005:45-52, 2005
2. Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, et al: Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology. Neurobiol Aging 25 (S2):S365, 2004
3. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H.: Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. Neurology 54:1875-1876, 2000

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金丸和富：動的神経病理としての髄液バイオマーカー。臨床検査 50: 1107-1110, 2006.

2. 学会発表

1. 金丸和富, 三谷和子, 小宮 正, 山川通隆, 齊藤祐子, 村山繁雄：パーキンソン病および関連疾患におけるMIBG心筋シンチと脳脊髄液HVA, 5HIAAとの関連。第47回日本神

経学会総会, 東京, 2006. 5. 11

2. 金丸和富, 山川通隆, 齊藤祐子, 村山繁雄：高齢者各疾患における脳脊髄液HVA, 5HIAAの検討, および, MIBG心筋シンチとの関連について。第48回日本老年病学会総会, 金沢, 2006. 6. 8
3. Kanemaru K, Kanemaru A, Ishii K, Kobayashi T, Murakami K, Akaboshi T, Akaboshi T, Endo H: The effects of music therapy for Alzheimer's patients assessed by FDG-PET. 10th international conference on Alzheimer's disease and related disorders. Madrid, Spain, 2006. 7. 19

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
特になし。

表1 各疾患におけるCSF tau, ptau, A β 42(pg/ml)

	n	tau	ptau	A β 42
AD	6	648.2 \pm 397.1	62.4 \pm 23.2	236.5 \pm 115.3
PD	1	127.4	29.5	652.7
DLB	10	102.5 \pm 60.0	39.8 \pm 11.4	407.1 \pm 128.1
PSP	9	119.1 \pm 107.3	39.3 \pm 15.2	579.0 \pm 147.6
CBD	3	156.3 \pm 76.3	36.6 \pm 4.0	483.1 \pm 439.3
DG	2	338.0 \pm 357.4	50.8 \pm 27.5	858.8 \pm 197.8
MND	5	179.6 \pm 167.7	36.0 \pm 10.0	587.3 \pm 244.1
SCD	2	205.1 \pm 39.1		817.6 \pm 152.5
Pick	1	122.6	38.8	630.5
CJD	3	1990.4 \pm 2762.6	54.8 \pm 42.5	513.3 \pm 484.2

表2 Argyrophilic Grain Dementiaの経過

DATE	age	HVA (ng/ml)	5HIAA (ng/ml)	tau (pg/ml)	ptau (pg/ml)	A β 42 (pg/ml)
1997.11.22	76	14.3	9.7	590.7	70.2	998.6
1999.05.16	77	25.8	24.6	48.7	26.6	695.1

表3 CJDの3例:経過との関連

	Age/gender	Duration (months)	tau (pg/ml)	ptau (pg/ml)	A β 42 (pg/ml)
Case 1	66/M	15	462.6	24.7	411.1
Case 2	82/M	9	5179.5	84.8	1040.4
Case 3	72/F	24	329.1		88.4

図1 各疾患における CSF tau

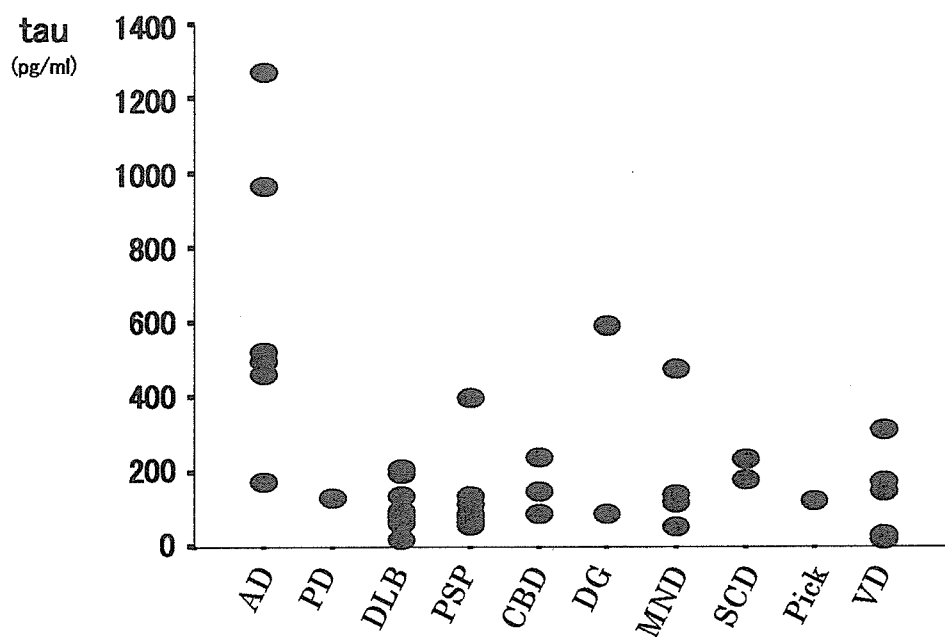


図2 各疾患における CSF ptau

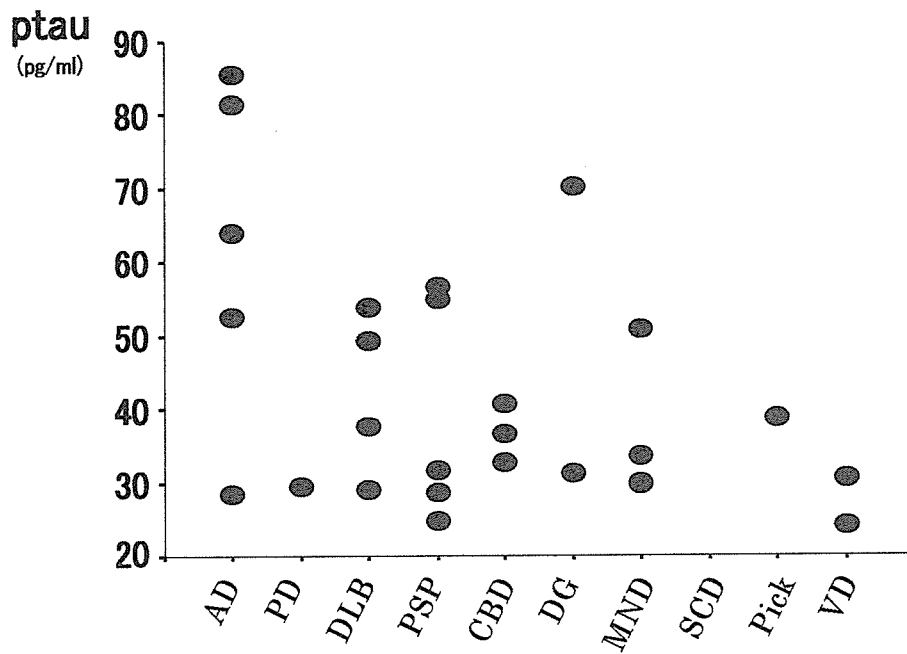
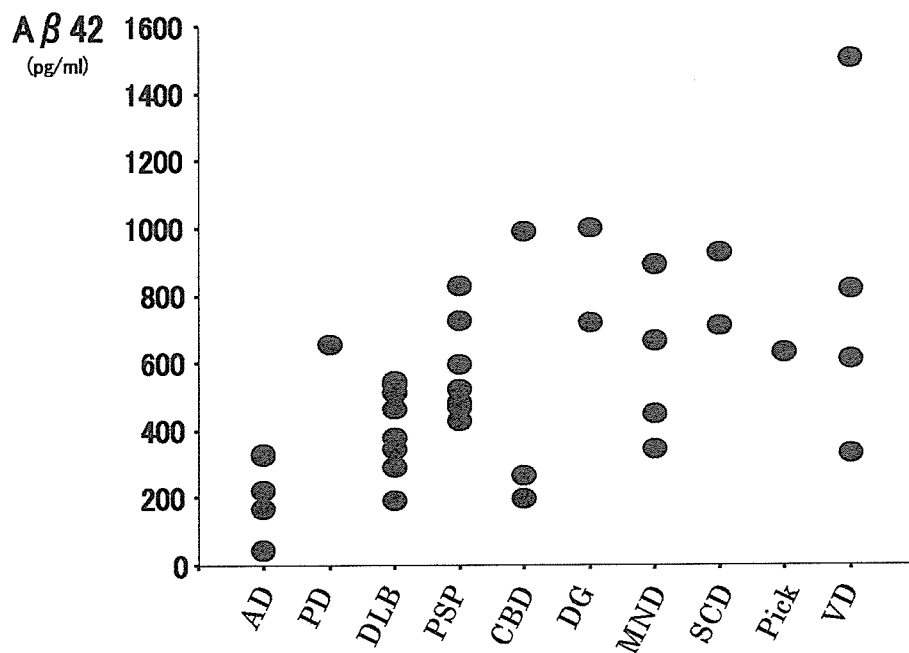


図3 各疾患における CSF Aβ 42



認知症を伴うパーキンソン病におけるアルツハイマー病様変化

分担研究者：小尾智一 独立行政法人 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

研究要旨

[目的] 認知症を伴うパーキンソン病（PD）患者のアルツハイマー病様変化について、髄液バイオマーカーと統計画像解析を用いて検討する。

[対象] 当院にて精査入院をおこなったパーキンソン病患者 65 名（男 28、女 37。46-89 歳）。

[方法] 病歴、神経学的所見により、対象を以下の 3 群に分類した。つまり、I) 社会的または職業機能に障害が無く、Dementia with Lewy Body (DLB) の診断基準をあてはまらない PD with No dementia 群 (PDN: 31 例。男 12、女 19)、II) パーキンソン症状が出現した 1 年以上後に probable DLB の診断基準を満たした PD with dementia 群 (PDD: 20 例。男 8、女 12)、III) パーキンソン症状が出現した 1 年以内に probable DLB の診断基準を満たした DLB 群 (DLB: 14 例。男 9、女 5) である。全例に Mini-Mental State Examination (MMSE)、Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)、髄液 biomarker (hTau, pTau, Aβ42) 測定、ECD-SPECT (eZIS3.20)、MRI (VSRAD) を 1 ヶ月以内に施行した。髄液 biomarker の測定は当院倫理委員会の承認の元におこなった。

[結果] 今回の検討時年齢は PDD と DLB 群が有意に高齢 (PDN < PDD = DLB)。パーキンソン症状の発症年齢は DLB 群が有意に高齢 (PDD = PDN < DLB) だが、DLB の診断基準を満たした年齢は PDD と DLB 群間に有意差なし。MMSE の点数は PDD と DLB 群が有意に低下 (PDN > PDD = DLB)、RBMT の点数も PDD と DLB 群が有意に低下 (PDN > PDD = DLB)。髄液 biomarker では、hTau と pTau は 3 群間に差なし。Aβ42 の値は PDD と DLB 群が有意に低値 (PDD > PDN = DLB)。eZIS3.20 によるアルツハイマー病の特異度は DLB 群が有意に高値 (PDD = PDN < DLB)。VSRAD による海馬傍回の萎縮の程度 (z-score) は DLB 群が有意に高度 (PDD = PDN < DLB) であった。

[結論] DLB 群は、発症年齢が高く MMSE と RBMT が高度に低下していた。また、DLB の診断基準を満たした年齢には PDD 群と DLB 群に差を認めなかった。PDN 群に比較して、PDD と DLB 群では髄液中の Aβ42 低下、後部帯状回・楔前部・頭頂葉の血流低下、海馬傍回の萎縮などのアルツハイマー病様変化が明らかで、認知症を伴うパーキンソン病にはアルツハイマー型病変が合併しているとする病理学的報告に一致した。

A. 研究目的

パーキンソン病は黒質—線状体の変成にともなうドーパミンの欠乏により生じる振戦、固縮、無動などの運動症状を主症状とするが、近年認知症の合併が問題となっている。1988年に27の報告をまとめたCummingsらは認知症の合併率をおよそ40%と見積もっている。しかしこれまでは臨床症候によるパーキンソン病とこれに合併した痴呆の診断があり、皮質下痴呆として解剖学的、神経化学的、そして神経病理学的にその病態生理が解析されてきた。ところが、神経病理学的にパーキンソン病に特徴的なLewy小体に加えて皮質のアルツハイマー様病変との存在が明らかとなり、その関連について多くの議論がなされている。今回、髄液バイオマーカーと統計画像解析を行い、パーキンソン病におけるアルツハイマー様変化について検討した。

B. 研究方法

対象は、当院にて精査入院をおこなったパーキンソン病患者65名（男28、女37。46-89歳）である。病歴と神経学的所見により、対象を以下の3群に分類した。つまり、1) 社会的または職業機能に障害が無く、Dementia with Lewy Body (DLB) の診断基準にあてはまらないPD with No dementia群 (PDN: 31例。男12、女19)。2) パーキンソン症状が出現した1年以上後にprobable DLBの診断基準を満たしたPD with dementia群 (PDD: 20例。男8、女12)。3) パーキンソン症状出現の1年以内にprobable DLBの診断基準を満たしたDLB群 (DLB: 14例。男9、女5)。

神経心理学的検討のためにMini-Mental State Examination (MMSE) とRivermead Behavioral Memory Test (RBMT)を施行。アルツハイマー病の髄液バイオマーカーであるhTau、pTau、Aβ42を測定した。統計画像

解析として^{99m}Tc ECD-SPECTを撮像し、松田らによるeasy Z-score Imaging System (eZIS3.20) を用いてアルツハイマー病において血流低下が認められる疾患特異領域（後部帯状回、楔前部、頭頂）の血流低下の程度を正のzスコアの平均値 (severity) として算出した。正常対象は松田らによる50-79歳のnormal data baseである。また、MRIのSPGR法により1.3mm厚の矢状断画像を撮像し、統計画像解析として松田らによるVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer Disease (VSRAD) を用いて海馬傍回のvolumetry解析を行った。対象健常者は松田らによる54-86歳のnormal data baseを用いた。

そして、現年齢、発症年齢、罹病期間、MMSE、RBMT、hTau、pTau、Aβ42、eZIS3.20による後部帯状回・楔前部・頭頂の血流低下の程度、VSRADによる海馬傍回の萎縮程度について前記の3群間で比較し検討した。統計解析はANOVA(post-hoc、Bonferroni)でおこない、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

倫理面への配慮として、髄液バイオマーカーの測定については当院倫理委員会の承認を得て説明と同意の後に行った。

C. 研究結果

1) 現年齢は、PDN群の平均67.6歳と比較してPDDおよびDLB群では有意に高齢であり、2群とも平均74.5歳であった。(図1)

2) パーキンソン症状の発症年齢はPDN群の平均62.2歳に比べてPDD群では平均66.0歳と差を認めなかったが、DLB群では平均71.2歳であり有意に高齢発症であった。また、DLBの診断基準を満たした年齢はPDD群が平均72.0歳、DLBが72.1歳で有意差を認めなかった。(図2)

3) 今回の検討までの罹病期間は、PDN群の平均5.4年とDLB群の平均3.6年に比

べて PDD 群では平均 8.6 年で、有意に罹病期間が長かった。(図 3)

4) MMSE については、PDN 群の平均 26.3 点に比して PDD と DLB 群ではそれぞれ平均 19.9 点と 16.6 点で低下が明らかであった。(図 4)

5) RBMT でも PDN 群の平均 19.0 点に比して PDD と DLB 群ではそれぞれ平均 10.7 点と 6.4 点で有意に低下していた。(図 5)

6) 髄液バイオマーカーについては、hTau と pTau の値は 3 群間に有意差を認めなかったが、Aβ42 については PDN 群の平均 636.2pg/ml に比して PDD と DLB 群ではそれぞれ平均 494.0 と 355.5pg/ml で有意に低下していた。(図 6-1,2,3)

7) ZIS3.20 による severity(後部帯状回、楔前部、頭頂の血流低下の程度を正の z-score の平均値で表したものは PDN 群の平均 1.22 に対して PDD 群は平均 1.32 と差が無かったが、DLB 群では平均 1.59 と有意な血流低下を示す所見であった。(図 7)

8) VSRAD による海馬傍回の萎縮の程度は z-score で比較し、PDN 群が平均 1.21 で PDD 群では平均 1.58 と有意差を認めなかったが、DLB 群では平均 2.04 と有意差を認め海馬傍回の萎縮が明らかであった。(図 8)

以上の結果のまとめを表に示した。(表) 考察

1) 年齢因子と認知機能障害の程度
年齢因子についてみると、パーキンソニズムで発症後平均 8 年経過し、平均 72 歳に至る時期に PDD に移行していた。しかし DLB は平均 72 歳でパーキンソニズムと認知症症状を 1 年以内に発症していた。PDD 群と DLB 群は MMSE と RBMT が低下していたが、両者間には有意差を認めなかった。これまでもパー

キンソン病の痴呆を考えるとときに重要なのは年齢であることが強調されてきた。パーキンソン病症例のうち、50 歳以下での認知症の合併率が 0%であるのに対して 80 歳を越えると合併率が 69%とする報告や、前向き検討の開始時には 70 歳以下の認知症合併率が 9%でそれ以降では 37%であったが、5 年間の前向き検討後はそれぞれ 17%と 62%に増加したという結果も報告されており、今回の結果は高齢化がパーキンソン病の認知症合併率を増加させるとするこれらの報告と一致した。また、今回の結果はパーキンソニズムで発症した後、一定の年齢に達すると認知機能障害が出現することを示しており、かつパーキンソン病に合併する認知症は高齢発症となるほど進行が早いという特徴を示していると考えた。すなわち 1 年ルールにより分類された PDD 群と DLB 群の差は年齢因子により説明が可能であると推定した。

2) 髄液 biomarker と画像におけるアルツハイマー病様変化

髄液中の hTau と pTau は 3 群間に差を認めなかったが、Aβ42 は PDD 群と DLB 群において低値であった。これは、Braak らは進行したパーキンソン病においてはアルツハイマー病変が出現し始めており、stage III 以上のアルツハイマー病理がパーキンソン病の知能低下の原因であると述べている事に一致する。この大脳皮質のアルツハイマー型病変の特徴は、老人斑の出現であり神経原線維変化は比較的軽度であるとされているが、今回の結果も Aβ42 のみが有意差をもって低下しており神経病理学的な報告に一致した。

統計画像解析では、DLB のみが eZIS3.20 で後部帯状回・楔前部・頭頂の血流低下がより高度であるという結果であった。この後部帯状回・楔前部・頭頂の

血流低下はアルツハイマー病に特徴的な所見とされており、今回の結果は、画像解析によっても DLB 群ではアルツハイマー様変化が出現する事を示していた。しかし、アルツハイマー病でもこれらの部位の血流低下の機序は未だ不明な点が多く、病理学的に Lewy 小体の出現を特徴とするパーキンソン病と、それに合併するアルツハイマー型病理の関連も未解明の部分が多いことから更に検討を進める必要がある。

更に MRI による VSRAD でも海馬傍回の萎縮が明らかという結果を得た。海馬とその近傍は初期のアルツハイマー病病変の出現部位として知られている。今回の結果は、アルツハイマー様変化が海馬傍回の萎縮としてもとらえられた事を示唆する。しかし近年、幻視の程度と側頭葉の Lewy 小体量が相関するとの報告があり、Lewy 小体とアルツハイマー型病理の相互作用が関与している可能性もある。やはり、この点についても臨床病理学的に更なる検討が必要である。髄液バイオマーカーによる検討とはやや異なり、eZIS3.20 と VSRAD を用いた検討では PDD 群では PDN 群に比較してパーキンソン病のアルツハイマー様病変合併の所見が認められなかった。この事については、1)PDD 群では病変の進行が緩徐なのに対して DLB 群は急速であるためより病変がより高度である、2)PDD 群は DLB 群よりもパーキンソニズムのみで長く経過していることから認知機能障害の出現には脳幹病変の関与が強くなっている、3)今回検討した症例数が少ないなどの理由が挙げられる。

パーキンソン病とアルツハイマー病は神経変性疾患のそれぞれ 2、1 位を占める頻度の高い疾患であり、その臨床症状と病理が重複する部分が多い事から今後

も検討をする必要がある。

D. 結論

PDD と DLB 群の差は 1 年ルールによるもので、認知症が進行する早さを反映している。

パーキンソン病に合併する認知症症例にはアルツハイマー様変化が合併することが髄液バイオマーカーと統計画像解析で明らかとなった

[参考文献]

- 1) Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: relationship to age and gender. *Arch Neurol* 49:492-97,1992
- 2) Reid WG, Hely MA, Morris JG, et al. A longitudinal study of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci* 3:327-33,1996
- 3) Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P. Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 7:329-35,1980
- 4) Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J. New aspects of pathology in Parkinson's disease with concomitant incipient Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 48:1-6,1996
- 5) Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol* 7:299-305,1988

- 6) I. G. McKeith, D. W. Dickson, J. Lowe, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. Neurology 65:1863-1872,2005

その他 なし

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ryo Kuroda, Junichi Satoh, Takashi Yananura, Toshiharu Anezaki, Tatsuhiko Terada, Kinya Yamazaki, Tomokazu Obi, Kouichi Mizoguchi: A novel compound heterozygous mutation in the DAP12 gene in a patient with Nasu-Hakola disease. Journal of the Neurological Science 252: 88-91, 2007
- 2) 小尾智一：Familial PD. 臨床検査 50:1165-1170, 2006
- 3) 小尾智一：認知症を伴うパーキンソン病、レヴィー小体型認知症. 村山繁雄編著. アルツハイマー病診断. 真興交易出版. 東京. 2007. pp167-186

1. 学会発表

1. 小尾智一、寺田達弘、山崎公也、杉浦明、溝口功一：Parkinson 病における認知機能障害の機序についての検討. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006.5.12
2. 小尾智一、寺田達弘、杉浦明、山崎公也、溝口功一：CO₂ Laser-evoked potential の dipole 推定. 第 36 回日本臨床神経生理学会・学術大会, 横浜, 2006.11.30

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし