

- of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol.* 1998; 153(5): 1365-70.
- 14) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63(7): 742-9.
  - 15) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2): 197-211.
  - 16) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005; 65(12): 1863-72.
  - 17) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol.* 2005; 58(3): 411-22.
  - 18) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003; 302(5646): 841.
  - 19) Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1169-71.
  - 20) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59(2): 298-309.
  - 21) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(7): 1151-8.
  - 22) Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl).* 2003; 105(4): 341-50.
  - 23) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67(2): 189-94.
  - 24) Mitsui J, Saito Y, Momose T, et al. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in (123)I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2006; 243(1-2): 101-4.
  - 25) Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(2): 249-51.
  - 26) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology.* 1996; 47(2): 462-6.
  - 27) Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2005; 64(12): 2050-5.
  - 28) Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, et al. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 22(4): 312-9.
  - 29) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(7): 572-7.
  - 30) Pletnikova O, West N, Lee MK, et al. Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiol Aging.* 2005; 26(8): 1183-92.
  - 31) Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2000; 54(9): 1875-6.
  - 32) Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, et al. novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in lewy body disease. *Ann Neurol.* 2002; 52(2): 205-10.

## 病理学的観点からの軽度認知機能障害

齊藤 祐子\* 村山 繁雄\*  
さいとう ゆうこ むらやま しげお

- 軽度認知機能障害の神経病理学的背景は多様である。
- 神経病理学的背景が不明な群もあり、うつなどの機能的な疾患が含まれている可能性がある。
- 臨床と同様、母集団により疾患を構成する割合は異なる。
- 脳血管障害の他、変性型ではアルツハイマー病型やLewy小体病型と比較して、いわゆる高齢者タウオパチーの頻度が高い。
- 剖検例における認知症群と軽度認知機能障害群の違いは、それぞれの疾患の進行スピードが影響している可能性がある。

### Key Words

アルツハイマー病, 嗜銀顆粒性認知症, 神経原線維変化優位型認知症, 進行性核上性麻痺, レヴィー小体型認知症, タウオパチー

### 緒 言

Petersenらは、「軽度認知障害」(以下、MCI)を臨床的な操作的抽出概念として定義したが、病理学的基盤を持つという観念が元々ないこと、その後概念の拡大を行ったことより混乱を招いている。本稿ではMCIのなかでも、中核群で最初の定義である、健忘性MCI (amnesic MCI)をMCIと呼ぶことにする。Washington大学のMorrisは、MCIという言葉を使うべきでないと述べているが、彼の言う通りAlzheimer病に進展するMCIは早期Alzheimer病であり、Lewy小体型認知症は早期Lewy小体型認知症である。MCIの認知症進展予防といっても、血管障害性認知症予備群であれば、危険因子の予防による進行抑制という考え方も成り立つが、変性型認知症の場合は、むしろ極早期に介入することで、自然経過に介入することが可能かどうかの議論となる。これら病理学的背景を持たない症例の場合、精神科的配慮、あるいは本人の生活の質の維持が重要となると思われる。

本稿では、筆者らが構築中の高齢者ブレインバンク<sup>1)</sup>における後方視的検討から一定地域の在宅高齢者をほぼ反映すると思われる集団において、MCIにもっとも近似しており、後方視的抽出が可能である、CDR 0.5の神経病理像の結果を紹介する。

これを、Petersenらの物忘れ外来を主体とする前方視的縦断研究より提出された結果と比較・論議する。

### □ 対象・方法

高齢者ブレインバンクは、都市在住の高齢者対象の急性期総合病院における1972年来蓄積されつつある、約8000例の連続開頭剖検例よりなる。病歴・画像・ブロック・標本のすべてが保存され、臨床情報、全身病理所見、神経病理所見がデータベース化されている。DNAが保存されている症例約1600例については、生前のclinical dementia rating scale (CDR)<sup>2)</sup>を後方視的に決定済みである。死亡時CDR 0.5相当の症例の、背景病理の検討を、最近例545例(男性324例、女性221例、平均年齢80歳)について行った。臨床情報の収集、神経病理学的検索・診断法は、高齢者ブレインバンクプロトコール(www.mci.gr.jp/Brain-Bank/)に従った<sup>3)</sup>。

### □ 結 果

認知機能が評価できた症例は486例(89%)、CDR 1からCDR 3相当の認知症該当例は228例(42%)、CDR 0.5相当の軽度認知機能障害該当例は57例(10%)であった。CDR 0.5の症例57例の内訳は、33例(57%)の変性型病理群、9例(15%)の血管障害型病理群、4例(7%)の変性

\* 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク

表1 CDR 0.5 と CDR 1-3 の背景病理の概要

A: CDR 0.5 相当症例の背景病理の概要		B: 認知症群 (CDR 1 から 3 相当) の背景病理の概要	
・変性型	33	・変性型	130
・血管障害型	9	・血管障害型	64
・変性+血管障害型	4	・変性+血管障害型	9
・海馬硬化	2	・代謝性	7
・外傷	2	・クロイツフェルト・ヤコブ病	6
・代謝性	1	・外傷	4
・特記所見なし	6	・腫瘍	3
		・感染	2
		・海馬硬化	1
		・頸髄症	1
		・特記所見なし	1
計	57例	計	228例

型と血管障害型の混合型病理群, 2例(4%)の海馬硬化, 2例の外傷, 1例の代謝性疾患病理, 6例(11%)の特記すべき病理変化がない群であった(表1A)。

一方, 認知症をきたした(CDR 1 から 3) 症例群では, 130例(57%)に変性疾患を, 64例(28%)に血管障害を, 9例(4%)にそれらの合併を, 6例(3%)にクロイツフェルト・ヤコブ病を, 7例(3%)に代謝性脳症を, 4例(2%)に外傷を, 3例(1%)に腫瘍を, 2例に感染を, 1例に頸髄症を, 1例に海馬硬化を認め, 1例は神経病理学的に特記すべき所見は認めなかった(表1B)。

CDR 0.5 例中, 変性型病理を呈した症例の内訳で純粋病理を示したのは, 6例のアルツハイマー病(AD)型変化(AC), 6例の嗜銀顆粒性疾患(AGD), 6例の神経原線維変化優位型認知症型変化(NFTC), 3例のレビー小体病(LBD)型変化(LBC), 3例のパーキンソン病(PD), 1例の進行性核上性麻痺(PSP)であった。変性型病理の合併例を示したのは, 3例のAC+AGD, 2例のAGD+NFTC, 1例ずつのAC+LBC, LBC+ALS, AGD+LBCであった(表2A)。

CDR 0.5 を呈した症例を合併例を含めまとめると, ACは31%に, AGDは36%に, NFTCは25%に, LBCは18%に認められた。

一方, 認知症をきたした(CDR 1 から 3) 症例群では45例(34%)にADを, 22例(17%)にLBDを, 15例(12%)に嗜銀顆粒性認知症(DG)を, 9例ずつ(7%)にAD+LBDとPSP

を, 6例に神経原線維変化優位型認知症(NFTD)を, 4例に筋萎縮性側索硬化症(ALS)を, 4例にDGとNFTDの合併を, 3例にSCA3を, 2例にAD+DGを, 1例にPick body diseaseを, 1例にハンチントン病を, 1例にLBD+PSP+DGの合併を, 1例にLBDと石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC), 1例に皮質基底核変性症(CBD)と嗜銀顆粒性認知症(DG)の合併, 1例にPSP+DGを認めた(表2B)。よって合併例を含めると認知症に至った症例では, 重複病変を含めてADは45%に, LBDは26%に, DG18%に認められた。

#### □ 考 察

CDR 0.5 を呈した症例には, AC以外の病理としてAGD, NFTC, LBCを呈するものが多かった。さらに合併病理が多いこと, 神経病理学的に異常を認めない例が一定数存在することが特徴であった。臨床的観察から, AGD/NFTC群はAD/LBD群に比べ, 認知症の程度が軽く進行が緩徐であるため, CDR 0.5 群に多く含まれる可能性が考えられた。MCIの2年程度の追跡臨床研究からは, 進行群, 非進行群, 回復群に分類可能であることが知られているが, 進行群はAD/LBD群に, 非進行群はAGD/NFTC群に, 回復群は神経病理学的に異常がない例に相応するとすると理解しやすい。

われわれの群は, 一病院剖検例である点に限界はあるが, かつての剖検率・開頭率100%から激減したとはいえ, 剖検率30%, 開頭剖検率80%と, 神経疾患の有無に関わらず剖検を得る努力を行っ

表2 CDR 0.5 と CDR 1-3 の変性型疾患の概要

A. CDR 0.5 相当症例の変性型疾患の背景病理の概要	B. 認知症群 (CDR 1 から 3 相当) の変性型疾患の背景病理の概要
・アルツハイマー病型 6	・アルツハイマー病 45
・嗜銀顆粒性疾患型 6	・レヴィー小体病型認知症 22
・神経原線維変化優位型認知症型 6	・嗜銀顆粒性認知症 15
・レヴィー小体病型 3	・アルツハイマー病+レヴィー小体病 9
・パーキンソン病 3	・進行性核上性麻痺 9
・進行性核上性麻痺 1	・神経原線維変化優位型認知症 6
・アルツハイマー+嗜銀顆粒性疾患型 3	・筋萎縮性側索硬化症 4
・アルツハイマー+レヴィー小体病型 1	・嗜銀顆粒性認知症+神経原線維変化優位型認知症 4
・嗜銀顆粒性疾患+神経原線維変化優位型認知症 2	・脊髄小脳変性症 (SCA 3) 3
・レヴィー小体病型+筋萎縮性側索硬化症 1	・アルツハイマー病+嗜銀顆粒性認知症 2
・嗜銀顆粒性疾患+レヴィー小体病型 1	・ピック病 1
	・ハンチントン病 1
	・レヴィー小体病型認知症+進行性核上性麻痺+嗜銀顆粒性認知症 1
	・レヴィー小体病+石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 1
	・嗜銀顆粒性認知症+進行性核上性麻痺 1
	・嗜銀顆粒性認知症+皮質基底核変性症 1
	・その他 5
計 33	計 30

ている結果、選択バイアスはきわめて少ないと考えている。

最近、Petersen らのグループから Mayo Clinic 長期縦断研究より、MCI 期に死亡した症例 15 例<sup>4)</sup>、MCI から認知症に移行して死亡した 34 例<sup>5)</sup> の背景神経病理の報告がなされた。この群は、Petersen らの定期的認知症検査の研究に参加し、剖検にも同意したエリート集団からなっており、一般高齢者コホートを代表するものではない。しかしその MCI 群での検討でも、AGD/NFTC 群が AD 群と同数あるいはそれ以上に存在すること、神経病理学的変化を認めない症例があること、海馬硬化が一定数存在する点は、われわれの CDR 0.5 の症例の傾向と類似している。一方、認知症に移行してから死亡した症例群の検討では、AD が 24 例、DG/NFTD が 4 例、LBD が 3 例と、AD 群が圧倒的に多い。これは一般高齢者を対象とした群と、物忘れ外来を背景にしたエリート群との相違と考えられ興味深い結果である。

### 結 語

MCI の臨床においては背景集団が問題であり、物忘れ外来と地域コホートでは、背景病理の頻度が異なるのは当然である。共通するのは、変性型

認知症のなかではアルツハイマー病型、レヴィー小体型のみならず、高齢者に特有な嗜銀顆粒性疾患や神経原線維変化優位型疾患が一定数存在することである。ただ、これらの群は認知症群になると頻度が少なくなる。高齢者タウオパチー群では、リハビリを含む MCI 期における適切な介入が生活の質の向上により貢献する可能性を指摘し、結びとかえたい。

### 文 献

- 1) Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, et al : Establishment of brain bank for aging research. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 42(5) : 483-489, 2005
- 2) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al : A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 140 : 566-572, 1982
- 3) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 63(9) : 911-918, 2004
- 4) Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al : Neuropathologic features of amnesic mild

cognitive impairment. Arch Neurol 63(5) : 665-672, 2006

5) Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, et al :

Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. Arch Neurol 63(5) : 674-681, 2006

# 21世紀のリチウム療法

寺尾 岳 (大分大学医学部教授) 著

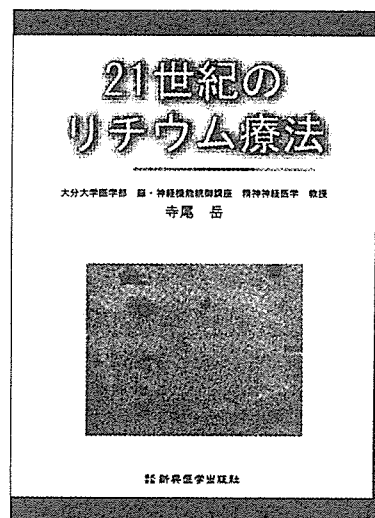
A5判 89頁 図28 定価2,415円(本体2,300円+税5%)  
ISBN4-88002-488-0

リチウムは構造的には単純な元素であるが、その働きは魔法の薬のように魅力的である。

本書は最新の知見を出来るだけ多く含め「リチウムに対して新しい見方をし、リチウムを使って新しい治療を行う指針を与える」ことを目指している。

また、エビデンスに基づく医療という点からメタ解析の結果を中心に図を多数用いて紹介し、自験例を紹介している。

精神科医はもちろん、一般の臨床医、さらには一般の読者にも絶好の書である。



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@viola.ocn.ne.jp

## トピックス

I. 診断と治療  
 4. 特異な脳炎・脳症  
 3) 進行性多巣性白質脳症

村山 繁雄

## 要 旨

進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) は, Papova virusに属するJC virusの日和見感染による, 中枢神経系進行性脱髄性疾患である。免疫寛容状態をもたらす主に血液疾患で報告され, 後天性免疫不全症候群の出現で激増し, 免疫抑制・賦活療法により病状が変動し, 場合によっては治癒する症例の報告もみられるようになった。〔日内会誌 95:1274~1278, 2006〕

**Key words** : JC virus, opportunistic infection, 免疫不全, JCウイルス, 日和見感染, immunodeficiency

## はじめに

進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) は, JCウイルスの日和見感染により起きる, 中枢神経系の脱髄疾患である。古典的には, 血液疾患をはじめとする免疫寛容状態による発症が知られていた。原因の解明は, 病変部位の電子顕微鏡的観察により, 乏突起膠細胞核内にパポバウイルス様封入体が発見されたことが糸口となった (図1)。さらに, 後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) の出現で, 症例数の激増をみたばかりでなく, 病変の広がりや性質が変わり, PMLの疾患概念自体の修正が余儀なくされた。さらに, AIDS治療の進歩による免疫学的再構築により, これまで欠如するとされてきた, 免疫応答に基づく炎症所見が, PMLの病像を修飾するようになった。さらに, 免疫機能の回復によっては, PMLの治癒例が症

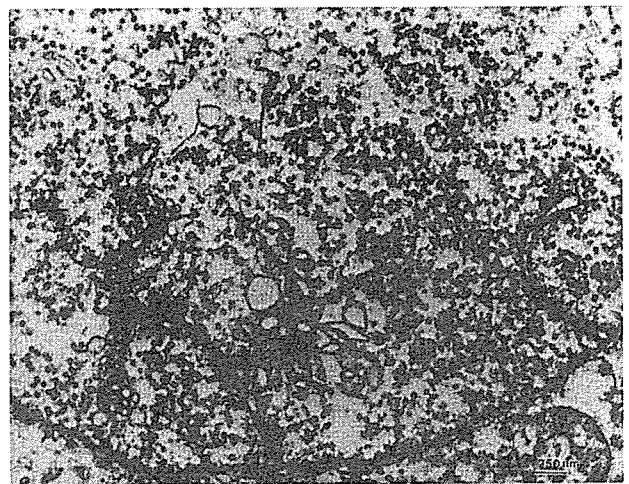


図1. JCウイルス電顕像。JCウイルスは核内に存在し, 杆状あるいは多角形の形態をとる。

例報告されるようになった。一方, 宿主の免疫機能に対する操作が複雑化するに従い, PMLの発症につながる臨床的背景は多様化しており, 脳生検による確定診断を必要とする症例も増加している。

我々は, 臨床・画像・病理を密接に関連づけ, 時間経過を追うアプローチを動的神経病理と称している。本稿では, PMLの動的神経病理の歴史の変遷を中心に, ウイルス学的事項, 診断,

むらやま しげお: 東京都老人総合研究所老年病ゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク



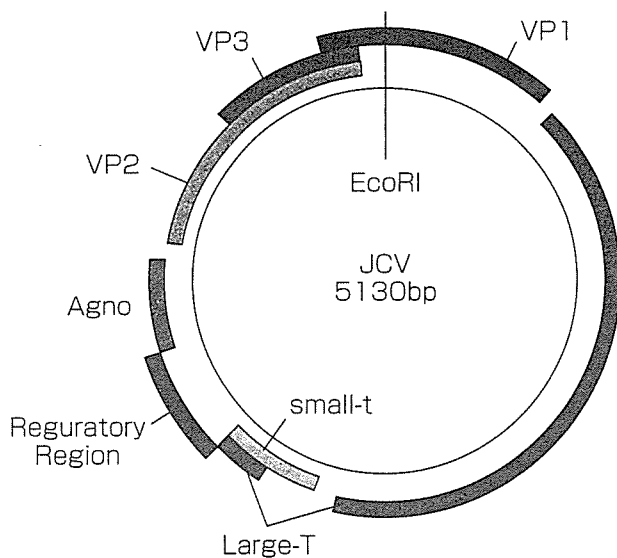


図2. JVウイルスの構造. VP1は、JCウイルスの外殻を構成する主要蛋白で、免疫組織化学的同定には、一般に、この蛋白に対する抗体が用いられる。

治療について、概説する。

## 1. ウィルス学的事項

JCウイルスはポリオーマウイルス属に属し、5,130 ベースペアよりなる二重鎖環状構造を持つDNAウイルスである(図2)<sup>1)</sup>。JCウイルスはおそらく呼吸器より感染し、おもに尿路に常在すると考えられている。VP1は、JCウイルス表層外殻蛋白の主要成分であり、免疫組織化学的診断、並びに血清・髄液抗体測定には、その検出が一般に用いられる(図3)。健康成人の、抗JCウイルス陽性率は70%を越える。現在VP1を用いたPMLに対するワクチン作成の試みが、進行中である。調節領域の直接下流にあるagnoproteinは、近縁ウイルスであるSV40やBKVと50%程度のホモロジーを有し、局在並びに機能との関連が現在研究中である。JCウイルスは、多くの変異株の存在が知られているが、それらが病因上意義を有しているのか、増殖に伴う結果であるのかについては、まだ結論が得られていない。

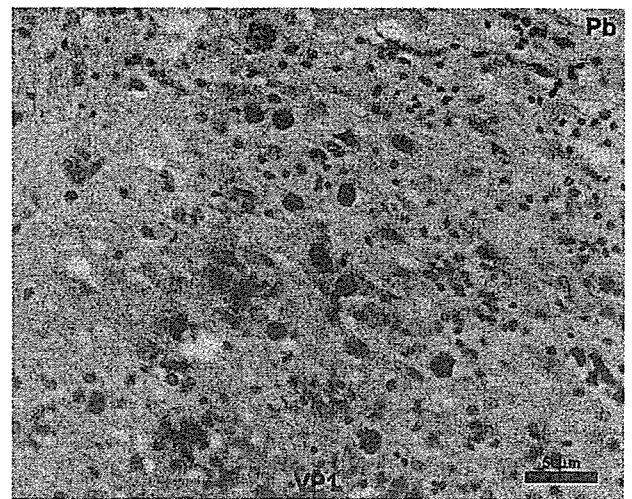


図3. 進行性多巣性白質脳症(PML)ウイルス抗原の同定. JCウイルスのVP1領域に対する抗体を用いた免疫染色で、JCウイルスゲノム発現を検出することで、診断が確定する。図8と同一例。AIDS合併例ではJCウイルス抗原量が非常に多いのが特徴である。

## 2. 動的神経病理

### 1) 古典型

PMLは従来、悪性リンパ腫等の血液疾患、あるいは自己免疫疾患に対する免疫抑制療法による、免疫寛容状態において、JCウイルスが賦活化し、血行性感染経路を通じ、中枢神経系内の乏突起膠細胞(オリゴデンドログリア)に持続感染を起こし、進行性脱髄をもたらすことが原因と考えられている。

脳MRI上病巣は皮質直下白質に好発し、脳浮腫を伴わず、脱髄巣のシークエンスを呈する(図4)。病変は免疫不全を伴う感染によるオリゴデンドログリアの細胞死であるため、原則として炎症所見は伴わず、従って造影増強効果を持たないのが特徴とされる。感染の性質上、感染部位から周辺に拡がり、感染因子は正常との境界部に存在する。宿主の免疫反応が惹起されずれば、この境界部であるため、わずかながら、造影増強効果が得られる場合もある。大脳皮質と白質にかかる病変の存在は、帆立貝の殻様

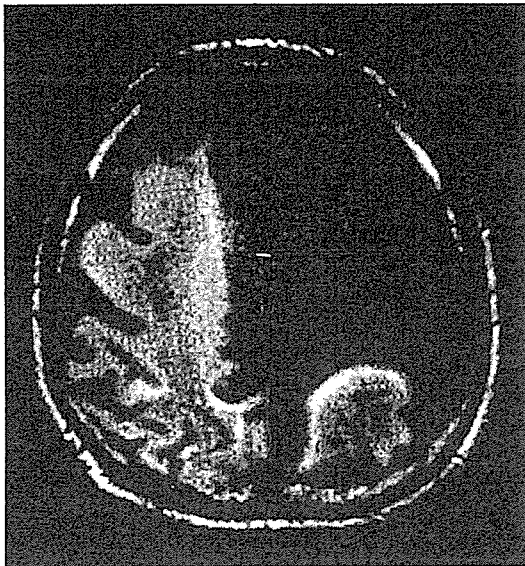


図4. 進行性多巣性脳症 (PML) MRI FLAIR 画像。高輝度領域が白質、一部皮質にかかるかたちで、両半球に認められる。多発性硬化症との画像上の鑑別は、しばしば困難である。静岡てんかん・神経医療センター黒田龍、小尾智一先生提供。



図5. 進行性多巣性白質脳症 (PML) 典型例の大脳半球大切片髓鞘染色標本。脱髄病変は皮質・髄質移行部を広範に侵し、スキャロッピング (ホタテ貝の殻様変化) という特徴的病変を示す。本例は悪性リンパ腫例で、進行性の認知障害を呈した症例である。本例より長嶋和郎博士が、JC virus 東京1株を分離された。

(scalloping)と表現されており、特徴的とされる。これは、血行感染により血流の多い皮質にまず到来し、宿主であるオリゴデンドログリアの首座である白質としては最も近い、皮質直下白質が高頻度に侵される結果であると考えられている。

臨床的には、進行性の脳症の経過を示し、無言無動状態に陥り、本邦においては維持療法の経過中に、PMLをもたらした基礎疾患、ないしは呼吸器・尿路系細菌感染症により死亡することが、一般的である。

病理像では、画像と同様、皮髄境界をえぐるように認められる脱髄病巣が特徴的であり (図5)、炎症所見や壊死所見は原則的に伴わない (図6)。病変部位と正常組織との移行部のオリゴデンドログリアの核は腫大し、スリガラス様となる (図7)。JVウイルスの存在証明には、免疫組織化学 (図3)、インシチューハイブリダイゼーション、電子顕微鏡的観察が用いられる (図1)。また凍結材料を用いたPCR法によるJCウイルスゲノムの同定が推奨される。

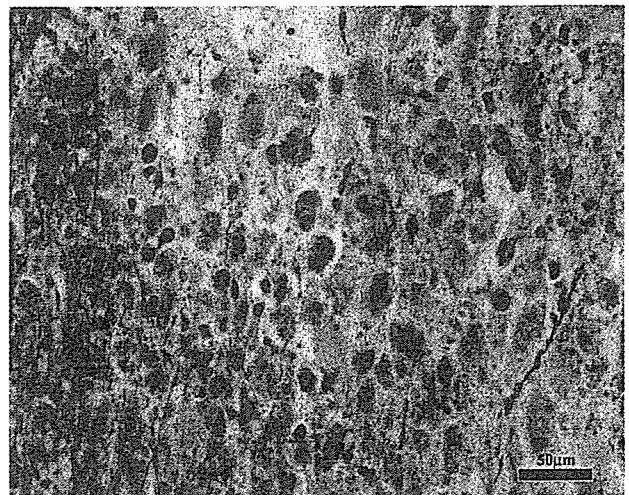


図6. 進行性多巣性白質脳症組織像 (髓鞘染色標本)。髓鞘貪食マクロファージを認め、脱髄であることが明らかである。古典的症例では、炎症所見を欠く点で、多発性硬化症との鑑別とされてきた。

## 2) AIDS合併例

AIDSにおけるPMLの合併は極めて高率であ



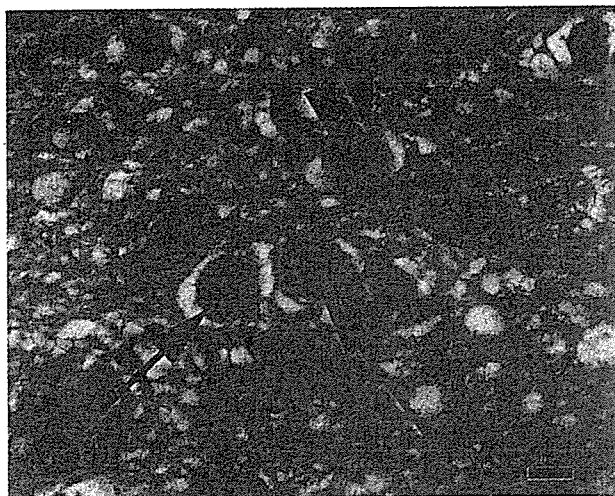


図7. 進行性多巣性白質脳症ウイルス封入体（ヘマトキシリン・エオジン染色）。脱髄巣辺縁に、非感染オリゴデンドログリア（矢尻）に比し、腫大し・すり硝子状核を持つ、感染オリゴデンドログリアを散見する（矢印）。

り、免疫不全状態だけでなく、両ウイルスの相乗効果の可能性が推察されている。AIDS合併例においては、症状の進行は一般に急速であり、画像上の病変の拡大も速く、造影増強効果を伴うこと、壊死のシークエンスを呈することもしばしば経験される。しばしば大きな癒合性壊死病巣を伴うことで、リンパ腫や、トキソプラズマ感染症との鑑別が問題となる。これは、免疫不全の程度がはるかに強いことで、JCウイルス量が多いこと（図3）が、原因と考えられる。脳生検においても、JCウイルスは、オリゴデンドログリア内だけでなく、本来増殖できないはずの、アストログリア、内皮細胞、場合によっては神経細胞内にも存在が証明される。治療による修飾は後述する。

### 3) 免疫再構築症候群 (immune reconstruction syndrome, IRS)

AIDSにおいて、highly active antiretroviral therapy (HAART) 療法後に神経症状がむしろ悪化し、脳MRIで病巣が拡大し、造影・増強効果が強くなることがある。背景となる免疫寛容状態が、治療により不完全ながら改善がもたらされる場合、AIDSに限らず、同様の状況が得ら

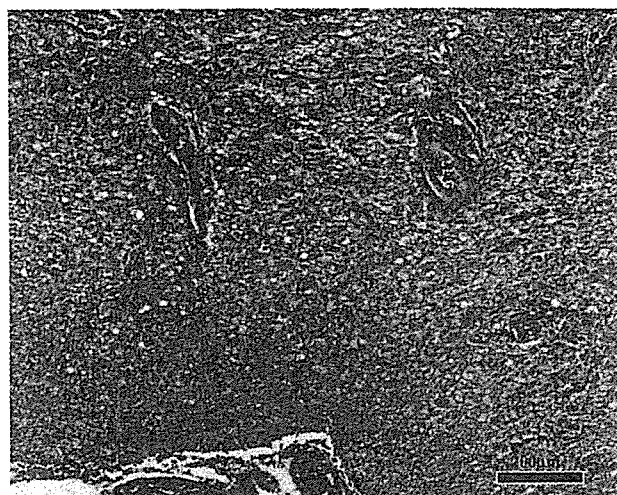


図8. 後天性免疫不全症候群 (AIDS) に合併した進行性多巣性白質脳症 (PML)。一見脳炎様に見えるほど、炎症所見が強いのが特徴であり、しばしば壊死を伴う。

れることが経験され、IRSと総称される。病理学的には、これまでPMLでは認められないとされてきた、脱髄巣における炎症所見の存在が特徴的であり（図8）、JCウイルスが免疫系により排除されようとして、炎症が誘発される機序と考えられ、侵入細胞は主に、細胞障害性T細胞よりなる。この炎症所見は、組織の広範な破壊を惹起する場合もあるが、最終的にJCウイルスが排除されれば、予後の改善が期待される。

### 3. 診断<sup>3)</sup>

確定診断は病理診断であり、生検ないし剖検が必須となる。大脳生検の場合、白質を含めて採取しないと、診断はつかない。我々は検体を、通常光学的顕微鏡観察用ホルマリン固定材料(含免疫組織化学、インシチューハイブリダイゼーション)、PCR用凍結検体、電子顕微鏡的観察用グルタルアルデヒド固定検体の三種に分割し、PCRによるJCウイルスゲノムの証明、抗JCウイルス抗体を用いた免疫組織化学(図3)、JVウイルスアンチセンスDNAを用いたインシチューハイブリダイゼーション、あるいは電顕観察(図1)のいずれか二つによる確認を、確定診断上の

必須事項としている。他の脱髄疾患、特に多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下MS) との鑑別は、脱髄巣における炎症所見の欠如が重要な根拠であったが、前述したIRS例、あるいは最近欧米で問題となった、natalizumab (アルファ4ベータ1インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体)投与MS例におけるPMLの発症などの事例は、JCウイルスの感染の証明が、診断上必須であることを、示している。

生検以外の診断法として、髄液中のJCウイルスDNAの検出は、特異性は高いが、感度は80%程度であり<sup>1)</sup>、これは多発性硬化症と異なり、病変が脊髓腔と直接の関連を有さないことが多い点が、関係すると思われる。血清・髄液抗体による診断は、JCウイルスは成人においては常在化していることが多いため、不能である。

#### 4. 治療<sup>4)</sup>

免疫抑制療法を行っている場合は、その中止が原則であり、腎移植患者における完治例の報告がある。全身疾患に伴う免疫寛容状態については、該当疾患の治療により、免疫能の回復を試みる。

AIDS合併例の場合は、HAART療法を出来る限り早く行う。HAART療法の効果は限定的であり、PMLの発症早期でないと、治療効果は期待できないので、早期診断、場合によっては診断

的治療が必要となる。

抗ウイルス薬の投与については、cytarabineとcidofovirの報告が最多であるが、有効・無効の両者の報告がある。

おわりに

PMLは、ウイルスの毒性と、宿主の免疫機能との兼ね合いにより、病理像がさまざまとなることは十分予想される。AIDSの出現は、重篤な免疫不全状態におけるPMLの病像を示した。一方、免疫系の理解がすすむにつれ、様々の病態が解明し、不十分ながら治療により免疫機能の再構築が可能となった結果、より病像がヴァリエティーに富むようになった。特異度・感度ともに高い診断法の確立、ワクチンを含めた予防・治療法の開発が、期待される。

#### 文 献

- 1) 大場靖子, 他: JC virusの分子病理学. 脳神経 54: 101-109, 2002.
- 2) 余郷嘉明, 杉本智恵: PMLのPCR診断. 神経進歩 43: 128-136, 1999.
- 3) 黒田康夫, 他: 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準, 厚生労働省科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルスに関する調査研究班 PML分科会, 2003.
- 4) 黒田康夫, 他: 厚生労働省科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルスに関する調査研究班 PML分科会, 2005.

## 末梢神経，筋疾患の病理のみかた

特集  
編集  
集

村山繁雄

[東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク]

末梢神経筋病理の，本誌の先回特集(1993年11巻11号，川井 充指導)より，12年が経過した。そこに書かれている内容は，未だに通用する内容であり，多くの基本事項は尽くされている。ただ，今回新たに特集を組むにあたり，本誌の大多数の読者である診断病理医と，臨床家との連携において参考になるように配慮し，本特集を企画した。

まず，病理診断全体における，神経・筋病理の位置づけについて，諸外国との比較，日本での問題点を挙げ，現状解析を序論とした。

次に，外科病理として，総合的に評価していく立場から，神経・筋生検の検体の処理について，我々が主催している，Neuromuscular Conference (<http://www.nmix.org/NMC/>)での議論を基に処理法の記載を，筋肉については松原四郎，神経については神田 隆という，それぞれの道の第一人者をお願いした。また，より機会が多いと思われる，神経・筋疾患の剖検時の扱いについては，当施設の処理法を，齊藤祐子が紹介した。

近年の神経生理学的検査・画像の進歩と，生検所見の対応については，特に神経・筋同時生検の術式を定着させた大矢 寧をお願いした。神経・筋同時生検は，元々皮切を一つにして，医療費負担を少なくしようとする，米国で行われている試みであるが，患者負担軽減の意味では，日本でも有用である。

次に，神経・筋の免疫組織化学的超微形態的診断について，清水 潤に執筆をいただいた。

ゲノム・ポストゲノム研究の貢献が極めて大きいのが，神経・筋疾患の世界である。この総括を，遺伝子診断という観点で，その道の第一人者である西野一三が担当した。

さらに，今後の神経・筋診断の歩むべき道を，小児科・神経内科・病理との関係において，厚生労働省行政を含め，川井 充に未来展望について提言をお願いした。

最後に，国立精神神経センター武蔵病院名誉院長 桒中征哉に，自ら構築した国立精神神経センター筋疾患バンクを紹介いただいた。そこに蓄積された臨床情報・病理所見・凍結材料を基に，筋ジストロフィーは言うに及ばず，多くの筋疾患の解明がなされ，かつ現在も西野一三に引き継がれ，継続されていることは，国際的にも高く評価されている。病理診断が正確に行われた，凍結材料を蓄積していくことの重要性について，若い世代の病理医への提言を形成する。

神経・筋病理は，臨床・病理連関が，所見の解釈に極めて重要である。しかし，そこにある形態病理評価に，特殊性があるわけではない。

本特集により，神経・筋病理診断の裾野が広がることを，祈念している。

## 序論：病理の中での神経・筋の位置づけ

村山繁雄\*

## I. 神経・筋生検

外科病理の中で，神経・筋生検の占める位置は，小児科・神経内科疾患の鑑別診断であり，腫瘍性病変の鑑別は例外的である。神経・筋生検の場合，通常ホルマリン固定・パラフィン包埋標本で診断がつく疾患は限られている(表1)。これらは，全身疾患が，神経・筋を侵した状態と言い換えることができる。

一方，大多数の症例が，神経生検の場合は電顕的検索，筋生検の場合は凍結筋を用いた組織化学と電顕的検索の両方を要求する。日本の場合，これらの両方とも，健康保険の適用になっていないことが問題である。しかし，米国においては，病理の専門領域の一つの神経病理，小児病理で扱われている施設が多い。また，神経病理の専門医の資格には，神経・筋生検の相当数の下書きを行っていることが要求される。

これらは，臨床の専門家に対応するかたちで，病理が分化していることが背景にはある。したがって，神経・筋生検は，筆者の留学先の University of North Carolina では，神経病理の専門医資格を取ることを目

指す，clinical fellow が担当し，attending physician が sign out する格好になっていた。

このようなかたちをとる利点は，Neuromuscular Unit と呼ばれる臨床部門が，神経内科の subspecialty として存在していることと関係する。この部門は，末梢神経・筋の臨床神経生理学的検査を担当している。日本でも，これに類似したシステムは構築されているが，最終的な神経・筋病理は，専門施設に委ねられることが多い。我々は，Neuromuscular Conference (<http://www.nmix.org/NMC/>) という研究会を，1987年より，年3回組織してきた。これは，午前中鏡検，午後討論というかたちで，平均8例程度の症例を，臨床，画像，神経生理検査，神経・筋病理と，1例30分以上かけて討論してきた。本特集の執筆者は，その回のメンバーである。

本特集では，一般病理医にも役に立つことを目指した。この序論では，通常標本で診断のつく，神経・筋生検について述べる。

## II. 通常標本で診断のつく，末梢神経疾患

神経生検のできる神経は，腫瘍性病変でない限り，腓腹神経にほぼ限定される。これは，運動枝をほとんど含まないので，麻痺を起さないからである。末梢神経再生は，再建術を行わない限り正方向性には起こらないため，生検により何らかの機能障害を起こすのは必発である。例外は，既に神経に損傷が起きており，切除により新たな障害が惹起されない場合で，血管炎やアミロイドーシスによる極めて強い末梢神経障害が加わっている場合がこれに該当する。小児に神経生検を行うことは非常に稀であり，神経生検の検体は，神経内科領域の症例にほぼ限られる。

図1～4に腓腹神経を侵す，血管炎，Hansen病(らい病)，家族性アミロイドポリニューロパチー，サルコイドーシスを呈示する。

表1 ホルマリン固定パラフィン包埋標本で診断のつく，神経・筋疾患

- |                               |
|-------------------------------|
| 1. 血管炎                        |
| 2. アミロイドーシス                   |
| 3. 腫瘍                         |
| 3.1 原発性：神経鞘腫，神経線維腫            |
| 3.2 転移性：悪性リンパ腫                |
| 4. 炎症性疾患                      |
| 4.1 サルコイドーシス                  |
| 4.2 Hansen病                   |
| 4.3 骨化性筋炎(凍結，電顕標本が，一般に作製できない) |

\*東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

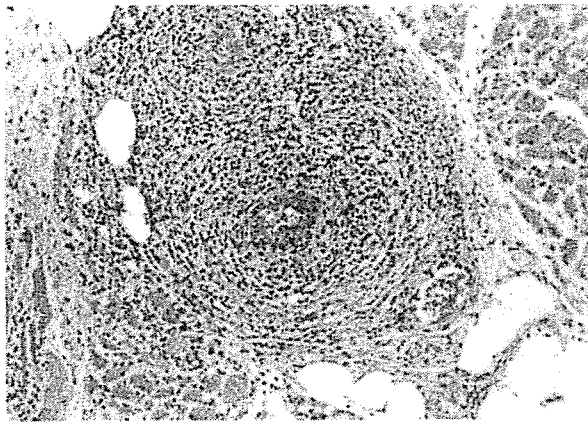


図1 血管炎 フィブリノイド壊死と血管周囲の細胞浸潤を認める。

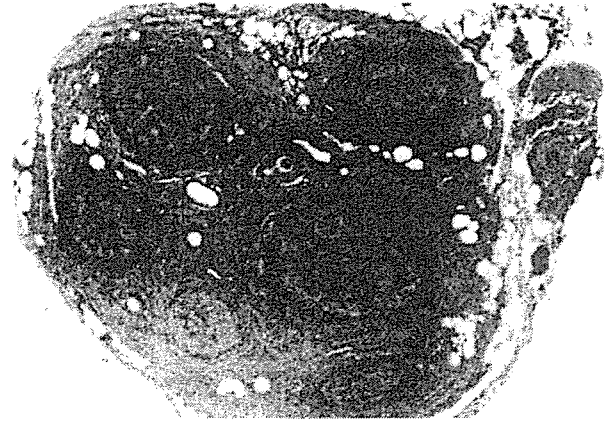


図2 Hansen病 神経周膜の破壊を特徴とする。

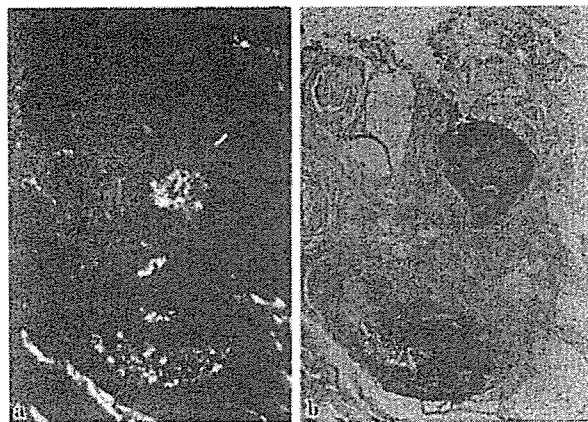


図3 家族性アミロイドポリニューロパチー Congo red 染色(a)で重屈折性を示し、抗transthyretin抗体陽性(b)である。

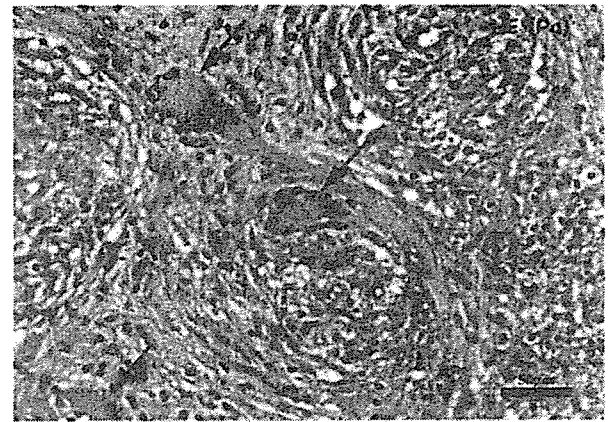


図4 サルコイドーシス 多核巨細胞を認める。

顕微鏡的多発血管炎は、腓腹神経の vasa nervosum が、最も侵されやすい血管径であるため、ブラインドで採取しても5%、腓腹神経の神経伝導速度の検査で左右差がある場合には、障害側で検出できる可能性がさらに増すことが知られている。腓腹神経は、全身の神経においては局所を代表するにすぎないため、その所見の位置づけには、末梢神経の系統的生理学的検索との参照が必要である。これは、視覚情報による放射線画像と対応可能な、一般組織生検とは大きく異なる点である。したがって、診断に関しては、臨床・病理合同による、1例・1例の検討が必須である。血管炎の場合、病変が節性であるため、採取神経について複数の箇所 step section をつくらないと、病変を検出できないことに留意する必要がある。

らい菌 (*Mycobacterium leprae*) は神経向性の性格を示し、低温でしか増殖できないため、表在神経を破

壊し、感覚脱失を招き、最終的に組織欠損を招いたのが過去の病像である。したがって、腓腹神経の通常標本は、診断に極めて有用である。剖検の場合は、皮切部の皮膚を標本にすることで、より正確な情報を得ることができることを知っておく必要がある。

家族性アミロイドポリニューロパチーは、やはり神経向性の沈着を示すが、近位優位の分布をとるため、末梢神経では厳密に検索しないとアミロイド沈着を認めることは困難である。しかし、電顕的に無髄線維の極めて強い脱落が特徴的であり、遺伝子検査で診断の確定が可能である。この場合、神経生検で通常標本だけつくるのでは、診断効率が悪いことは明らかである。現在、ほとんどの検査会社で電顕材料の扱いを行っているので、腓腹神経生検の時、電顕標本、少なくとも厚切り標本作製することは、診断上極めて有用な情報を与える。この点は、本特集の「神経生検の



表2 凍結筋組織化学・免疫組織・電顕が診断上必須な筋疾患

- |                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 筋ジストロフィー(遺伝性進行性で、筋の壊死再生を認めるもの)    |
| 1.1 筋鞘膜関連蛋白の異常によるもの                  |
| 1.2 それ以外の筋構成蛋白の異常によるもの               |
| 1.3 遺伝子異常はわかっているが、その生物学的意義が不明のもの     |
| 2. 遠位型ミオパチー(遠位優位の筋力低下を認めるもの)         |
| 3. 先天性ミオパチー                          |
| 4. 代謝性筋疾患                            |
| 4.1 糖原病                              |
| 4.2 脂質代謝異常によるミオパチー                   |
| 4.3 内分泌・代謝性筋疾患                       |
| 5. ミトコンドリア病(mitochondrial cytopathy) |
| 5.1 ミトコンドリアDNAの異常によるもの               |
| 5.2 体細胞DNAの異常でミトコンドリアの機能異常をきたすもの     |
| 6. 炎症性筋疾患                            |
| 6.1 ステロイド反応性炎症性筋疾患                   |
| 6.2 ステロイド不応性炎症性筋疾患                   |
| 7. 神経原性筋疾患(筋内神経の検索が有用なもの)            |

取り扱い」の稿に委ねる。

サルコイドーシスは、本来呼吸器系の病気であるが、神経・筋は極めて高率に病変に巻き込まれる。一方、病変はあっても、症状をあまり出さないことでも有名である。これは、剖検時の神経・筋組織における検出率が高いとする報告と相応する。実際の末梢神経障害を示すことは、顔面神経麻痺以外は稀だが、血管障害に伴う多発性単神経炎様病状に加え、脱髄性の要素をもった病態を呈する場合がある。軸索変性か脱髄かにより予後が異なり、後者は可逆性の部分を有する。

### III. 通常標本で診断のつく筋生検

筋生検の最大の適応は、小児科領域で、運動発達障害を主訴とし、筋肉を病態の主座とする筋肉疾患(ミオパチーmyopathy)である。一方、成人神経内科領域では、炎症性筋疾患が頻度的に高い。筋肉は再生能力に富む臓器であるため、手技さえ問題なければ、新生児より超高齢者まで、筋生検に年齢制限はない。

筋生検で診断される代表的疾患を、表2にまとめた。これらはいずれも、凍結筋がないと診断が不十分となる。筋ジストロフィーの分類における最近の進歩は目覚ましく、免疫組織化学的染色は診断上必須である。一方、DNA診断がつく疾患の場合(筋緊張性ジストロフィーなど)、筋生検の目的は診断でなく、筋肉の状態の評価である。いずれの場合も凍結筋は必須と

なる。

神経生検における伝導速度検査にあたるものが針筋電図で、骨格筋の中に針電極を刺し、生理活動電位を得ることで、状態を評価する検査であり、神経内科領域では筋生検の前に行うべき必須の項目とされる。しかし、小児科領域では、痛みのため患児の協力が得られにくいこと、先天性ミオパチーの大部分は筋電図で異常がないことより、筋生検の診断における比重は、小児神経領域でははるかに大きい。

筋生検でホルマリン固定パラフィン標本が有用なのは、炎症性筋疾患、アミロイドーシス等の蓄積病と、腫瘍にほぼ限られている。筋炎の診断については、最近浸潤炎症細胞のマーカーや、筋細胞のMHC-Class I発現が診断上重視されているため、やはり凍結筋の検索が参考になる。小児神経医や神経内科医が関与する場合は、コンサルトを含め、国際標準に従い凍結筋を作製することが一般的であるが、他科からの検体、例えば皮膚筋炎で、皮膚科で皮膚と直下の筋肉の一部が採取された場合は対応が難しい。皮膚筋炎においては、皮膚所見はあくまで除外診断であり確定診断とはならない。皮膚筋炎の診断基準は、筋肉内小血管への補体の結合と微小虚血変化とされており、通常標本では両者とも検出不能であるので、結果的に診断が不完全となる。

### IV. 通常標本と剖検

剖検においては、通常標本が主体となる。筋肉の場合1カ所は凍結材料を採取して確定診断を行い、病変の分布を通常標本を参考にして検討する。もし以前に筋生検をされているのであれば、反対側を採取して経時変化をみるのが望ましい。神経生検の場合も同様で、生検側と反対側の腓腹神経の電顕材料用固定標本を採取しておくことで、検索の幅が大きく広がる。

### V. 今後の展望

神経・筋生検は、内科・小児科領域では、先進国では確立した分野である。標本の処理を、臨床科が担当する施設と病理が担当する施設があるが、傾向として後者の形態が拡大している。本邦においても、健康保険適用となり、どの病院でも行える検査となることを、我々は切望している。

# 認知症：動的神経病理としてのMRI

徳丸阿耶<sup>1)</sup>

〔SUMMARY〕 MRIは認知症診断において、脳腫瘍、血管性病変、硬膜下血腫、水頭症などの除外診断にとどまらず、変性認知症疾患の診断、鑑別に重要な役割を果たしつつある。画像統計解析手法が通常検査に応用されるようになったことが、MRI診断の役割を大きく広げ、かつ精密にした<sup>1)</sup>。未曾有の高齢化社会の到来を前に、認知症を早期に正しく診断することは重要である。これまで研究目的で行われていた画像統計解析が容易に一般病院でも施行されるようになってきたことの意義は大きく、高齢者専門の一般病院での初期経験を述べ、動的神経病理における位置づけを示唆することができればと考える。〔臨床検査 50:1090-1098, 2006〕

〔KEYWORDS〕 VSRAD, MRI, 認知症

## はじめに

村山らの提唱する動的神経病理は<sup>2)</sup>、臨床情報、画像情報の積み重ねを最終病理学的所見で確認し、真に臨床的な病態を解明するためにある。3本柱の1つである画像の果たすべき役割は大きい。診断技術の進歩著しい今日においてもなお、認知症のMRI診断は難しい。なぜ難しいか、またその困難の中でどのような工夫がなされMRI診断の意義を高めようとしているのかを示しながら、動的神経病理におけるMRIの役割を論考する。系統だった認知症画像診断を俯瞰するには紙数は限られている。そこで、本稿で課せられた役割のもう1つ、画像統計解析手法を応用したアルツハイマー病早期診断解析ソフト

VSRAD(voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease)について概説を試み、高齢者専門病院である当施設での初期経験を示しながら、認知症の動的神経病理におけるMRIを用いたVSRADを生かす道筋を主に述べる。

## 認知症のMRI診断はなぜ難しいか

アルツハイマー病を例にとってみよう。初期アルツハイマー病では、臨床症状が明瞭になってきているのに、視覚的形態評価では異常を捉えることが難しいことは多い(図1a, 2a参照)。アルツハイマー病初期で評価すべきは、最も早期に変化が起こる海馬傍回を含めた側頭葉内側構造であるが、ここはとにかく小さい。小さい構造の、さらなる萎縮を視覚的に評価することが難しいのは明らかだろう。また、経験による相違で評価が異なったり、同一読影者であっても萎縮の評価に際しては、往々にして再現性が得にくい。空間分解能との兼ね合いもあり微細変化検出の再現性に信頼性はあるのか、高齢者の場合どこまでが正常で、どこからが異常所見かの判断が難しいなど、放射線診断医を悩ます問題は山積みである。認知症をきたす原因は多岐にわたり、また高齢者群では原因が必ずしも1つでない場合もあり、臨床、画像を修飾する点も困難の大きな要因となっている。

1) TOKUMARU M. Aya 東京都老人医療センター放射線科・医長

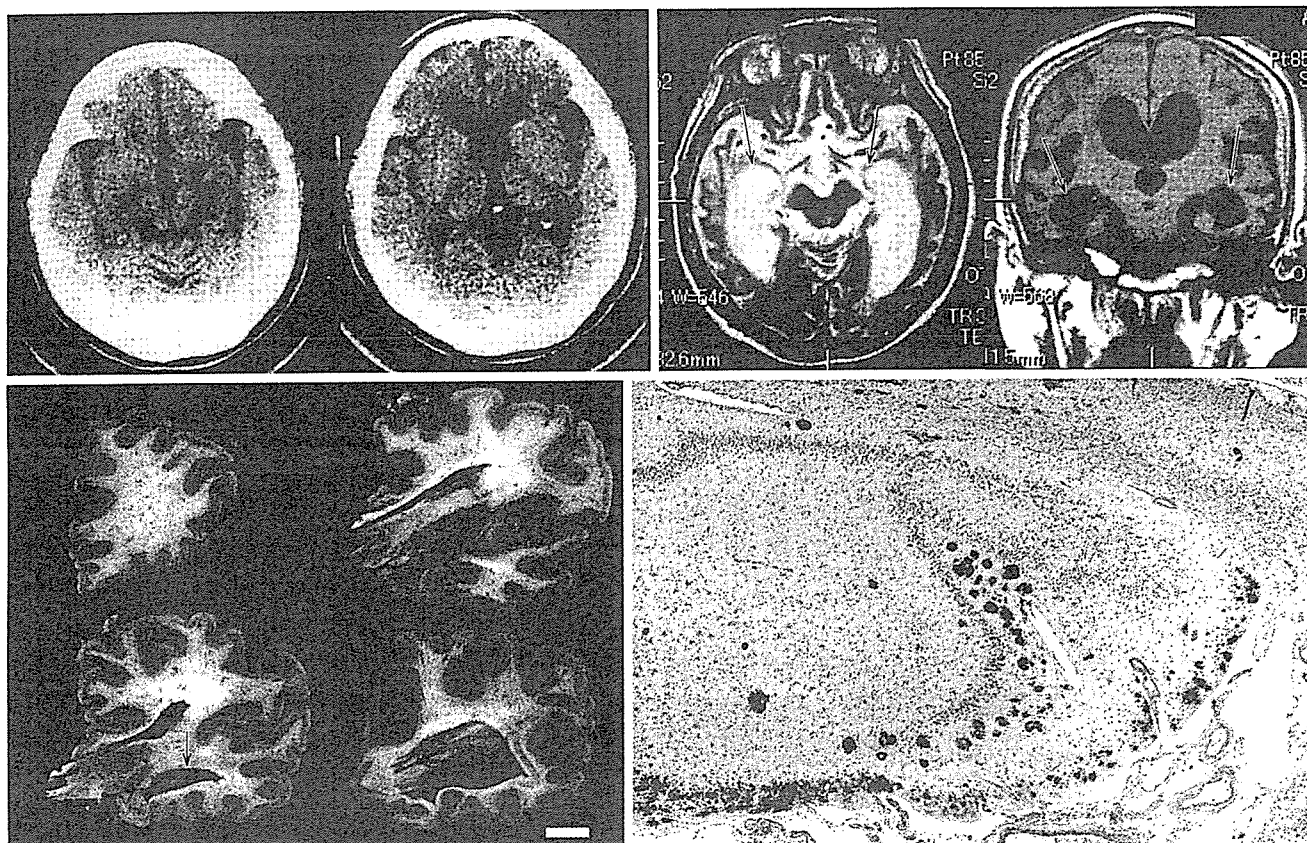


図1 20年の経過を追ったアルツハイマー症例

a: 60歳代男性. アルツハイマー病初期, 剖検より17年前のCT画像. 局在に特徴的な萎縮を指摘するのは難しい.

b: 17年後MRI T2強調画像およびT1強調冠状断画像. 側脳室下角の著明な拡大が認められ(矢印), 海馬を含む深部側頭葉の高度萎縮, 側頭葉皮質の菲薄など著明な萎縮の進行が認められる.

c: マクロ病理は冠状断MRI所見に対応し, 高度の側脳室下角の拡大(矢印), 側頭葉皮質の菲薄などが捉えられる.

d: 抗Aβ免疫抗体染色では, 老人斑が捉えられ, アルツハイマー病の神経病理が得られた.

a|b  
c|d

## ▶ 認知症のMRI診断の利点は何か

一方, MRIには多くの利点がある. 非侵襲的に, 繰り返し検査をすることが容易であることは最大の利点である. 当たり前のように, 時系列にそった「変化」を的確に捉えられることは, 診断に直結する. 図1をご覧ください. 20年の経過を追ったアルツハイマー病症例である. 17年前のCTで診断をつけるのは難しい(図1a). 病気20年目のMRIでは下角を含めた側脳室の著明な拡大が認められ, 側頭葉, 前頭葉の高度萎縮が示され, アルツハイマー病をはじめとする認知症を強く疑う画像となっている(図1b). 剖検病理ではマクロは, MRIによく対応し(図1c), 抗Aβ免疫抗体染色では, アルツハイマー病に特

微的な老人斑が多数捉えられている(図1d). また, 任意の断面を選択することが容易なため, 例えば海馬のロールケーキ状の複雑な構造も, 的確な断面を選択さえすれば, 日常検査の範囲でかなりの程度描出可能である. さらに, 様々な撮像パラメータが開発され, 病態によっては, まだ臨床的にも曖昧模糊としている状況で, 画像情報が疾患特異性の高い重要な所見を示すことがある. 急速な認知障害悪化が認められるクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; 以下CJD)では, 病初期に拡散強調画像で皮質に沿った高信号を捉えることが可能で, 診断の契機としてMRI拡散強調画像は重要な役割を果たしている. 最近では, 3次元データ収集も6~10分程度の時間で撮像可能となり, 様々な再構成の工夫がなされ, 他のmodalityとのfusionによる新しい知見を生む土壌ともなっている.

表1 推奨撮像条件

被験者向き	仰向け
画像形式	3次元収集 T1強調画像
撮像方向	矢状断(sagittal)
FOV	23 cm 程度(全脳をカバー)
X(A→P:横画素数)	256
Y(S→I:縦画素数)	256
Z(R→L:画像枚数)	画像枚数は、スライス厚、スライスギャップ、および側方向の撮像範囲が決まると一意に決まる
スライス厚	0.8~1.5 mm
スライスギャップ	0 mm

撮像機種 Siemens Magnetom Vision plus 1.5 T(超伝導型)

注:表1, 2は, 早期AD診断支援システム VSRAD Ver. 2.0 ユーザーマニュアル, 総監修 埼玉大学病院 核医学診療科 松田博史, エーザイ株式会社, ファイザー株式会社から引用したものである。

表2 ソフトウェアの推奨動作環境

環境	推奨動作環境
OS	Windows 2000 SP4 日本語版, Windows XP SP1, Windows XP SP2 日本語版
CPU	Intel Pentium 4 3.0 GHz 以上
解像度	1280×1024 以上
色	High Color(16 bit) 以上
メモリ	1 GB 以上
HDD 空き容量	インストール先ドライブの空き容量: 1 GB 以上, ワークフォルダ用の空き容量: 3 GB 以上 上記は参考

## ▶ MRIによる困難の克服 —VSRAD 初期経験について

視覚的評価のみでは客観性を得られない弱点の克服のために、機能画像、神経病理などの知見を元に、MRIによる統計解析が試みられ、アルツハイマー病早期診断に成果を挙げつつある<sup>3-5)</sup>。松田らは、voxel-based morphometry (VBM) に基づき、海馬傍回萎縮を正常対照と比較、統計学的解析を行い初期アルツハイマー病診断を補うソフト—VSRADの開発を行った。FDG-PETや神経病理学的知見から、アルツハイマー病の最も早期には海馬傍回の皮質萎縮が見られること、その容積低下は経年変化を示すことを明らかにし、海馬傍回皮質を中心とした関心領域の萎縮を、正常対照と統計学的に比較し数値化したものである<sup>3-7)</sup>。わが国では、認知症診断に大きな役割を果たすPETの普及は米国に比べ遅れ、また保険診療適応になる道筋は見えていない。その状況の中で普及度が高く、保険診療適応の範囲で施行しうるMRIでの評価が、従来研究目的にとどまっていた画像統計解析手法により、精密になることの意義は大きいと思われる。VSRADソフトは、2005年11月末から全国の施設に無料配布されている。半年間の短い経験であるが、高齢者専門の一般病院である当院の初期経験について述べ、臨床応用の方向性について考えてみたい。

## ▶ VSRADは日常診療でどのように施行されるか

通常のMRI検査に、表1, 2に示した条件をクリアした撮像を付加するのみである。3次元収集T1強調画像を全脳をカバーして矢状断方向で撮像するだけである。おおむね6~10分程度で撮像可能と思われ、通常のT1強調画像をこの撮像で代替することを考えると、3~5分の撮像時間の追加というところに収まるだろう。次にソフトを立ち上げ、上記の画像データ(DICOM形式)を読みこみ、ソフトを走らせればよい。パソコン環境にもよると思われるが、10~15分で結果が出る。標準脳が表示され、その上に萎縮の状態がカラーで示される画像表示、またZスコア解析結果などが得られる。

## ▶ VSRAD 評価

VSRADソフトが全国に配布されて半年が経過したところであり、それぞれの施設での評価はこれから定まってくるものと思われる。長期にわたる緻密で地道な研究成果、かつ正常の年齢対照データが盛り込まれたソフトで、微細構造の萎縮についての統計解析が通常の保険診療内で容易に施行できる道を開いたことに、開発者への尊敬を禁じえない。VSRADを先行応用し、研究開発に協力した各施設からは、臨床的にアルツハイマー病と



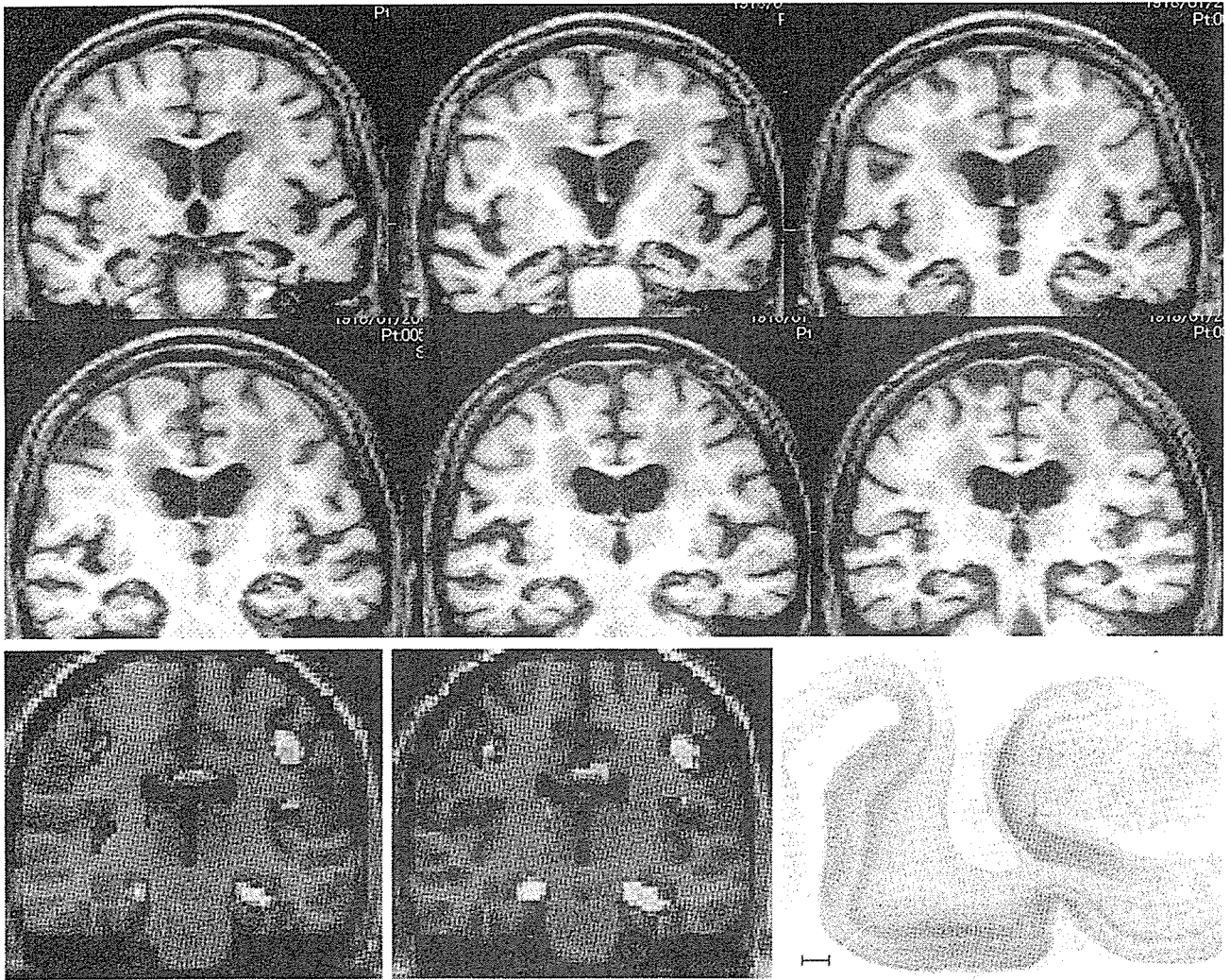


図2 80歳代女性認知症。VSRAD, 剖検病理でアルツハイマー病の診断例  
 a: 80歳代女性, MMSE 21点の認知症。冠状断 T1 強調画像で側脳室下角の軽度拡大は認められるが, アルツハイマー病と断定するのは難しい。  
 b, c: VSRAD で, 標準脳上での萎縮部位が青で示され, 関心領域に設定された両側海馬傍回領域に萎縮が明瞭である。Zスコアは 2.21 と海馬傍回萎縮がかなり見られる程度を示し, アルツハイマー病を疑う数値となっている。  
 d: 海馬, 海馬傍回の抗リン酸化タウ抗体染色では神経原性変化が広範囲に認められ, アルツハイマー病の神経病理診断が得られた。VSRAD 解析が, 動的神経病理の連携をより強固にしたと考えられる症例である。

診断された症例についての ROC 解析データが発表され, 正診率 86.5%, Az 値 0.9336 などアルツハイマー病診断に VSRAD が有用というデータが提出されている<sup>8,9)</sup>。

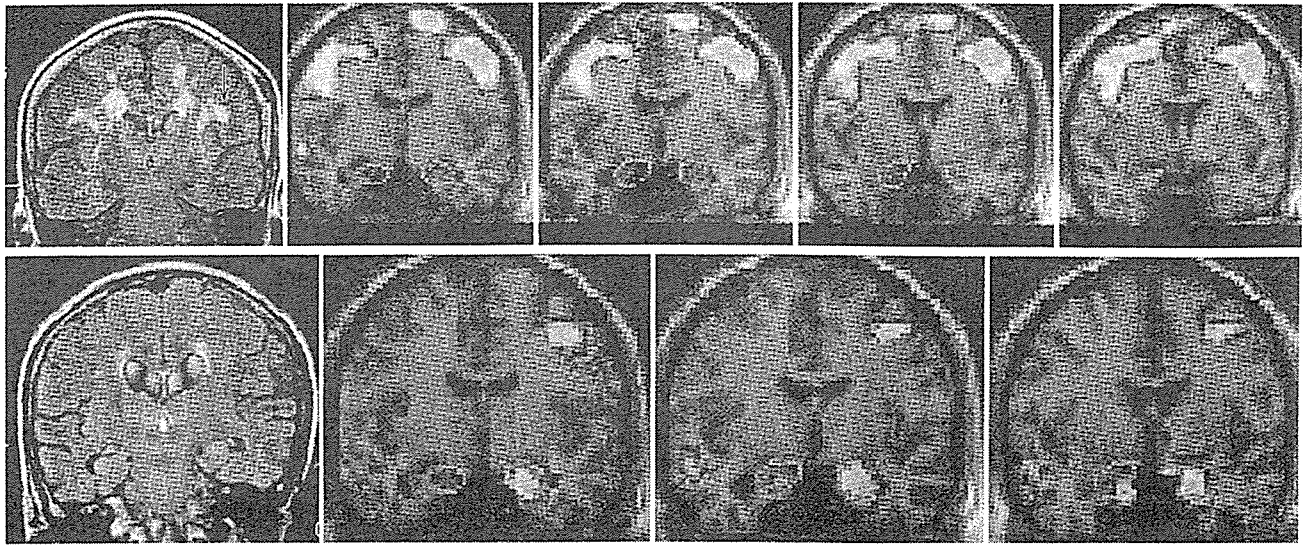
### ▶ VSRAD 初期経験—動的神経病理に寄与するために

一方, 動的神経病理の立場からは, これまでの臨床診断での解析に加え, 神経病理の裏づけをもった臨床, 画像, VSRAD の意義付けを丁寧に積み重ねていく必要がある。そこで, 初期経験の中

からではあるが, 階を重ねるうえで重要と思われる症例のいくつかを呈示し, VSRAD を取り入れながら動的神経病理の土台を固めるための一歩を示そうと思う。

図2は, 80歳代女性, MMSE 18点, 病期2年の認知症例である。図2aの冠状断 T1 強調画像では深部側頭葉の軽度萎縮は疑えるが, アルツハイマー病と断定することに困難を感ずるのは間違いない。VSRAD(図2b, c)では, 海馬傍回近傍の萎縮が青で示され, Zスコアは 2.21 とアルツハイマー病を疑う所見を呈した。剖検をいただき, 図2dで示すように抗リン酸化タウ抗体染色





a  
b

図3 うつ病と認知症

a: 70歳代女性。病期1年のうつ症状、健忘。MMSE 24点臨床的には、初期アルツハイマー病との鑑別を必要としている。小虚血巣の散在はMRI FLAIR 冠状断画像で疑われるが(矢印)、紫の線で囲まれた海馬傍回には萎縮はほとんど認められない。Zスコアは0.18である。深部側頭葉に意義ある萎縮は捉えられず、アルツハイマー病は考慮しにくいといえる。

b: 70歳代女性。病期1年の健忘、うつ症状を主訴とする。MMSEは24点と3A例とほぼ同様の臨床症状を呈している。MRI 冠状断画像では軽度の側脳室下角の拡大が認められる。VSRADで海馬傍回は萎縮を示し、Zスコアは2.11を示し、アルツハイマー病を含む器質的な変性認知症疾患を考慮する必要があると考えられる。

## VBM (voxel-based morphometry)

萎縮の有無を定量的に評価するためには、「頭の大きさ」のような個人間の差異を吸収する必要がある。VBMは、対象となる脳画像について、形態変換を行ってある特定に標準脳に揃えることで個人間の差異を打ち消し、共通の画像空間上で比較、ボクセル単位での統計解析、比較を行うことを可能にしたものである。

### Zスコア

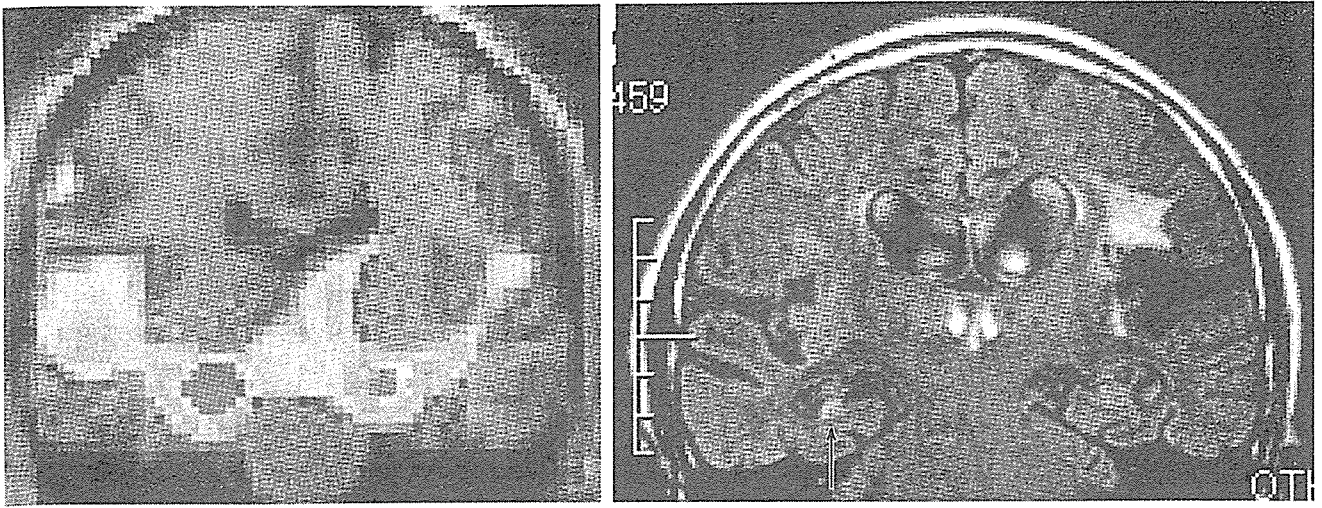
Zスコアとは、被験者画像と健常者画像を統計比較した結果、平均からどれだけ標準偏差分離しているかを示す値である。Zスコア2であれば、平均値から標準偏差の2倍を超えたものということになり、5%危険率で統計的有意差があるという評価になる。

### MMSE (mini mental state examination)

認知障害の程度の簡便な検査法で11項目の設定からなる。30点満点で正常値は27~30点とされる。

で、著明な神経原性変化が認められ、神経病理学的にアルツハイマー病と確定診断されている。VSRADの客観的数値が、臨床、画像、病理との連携をより密接にしえたと考えられる症例である。

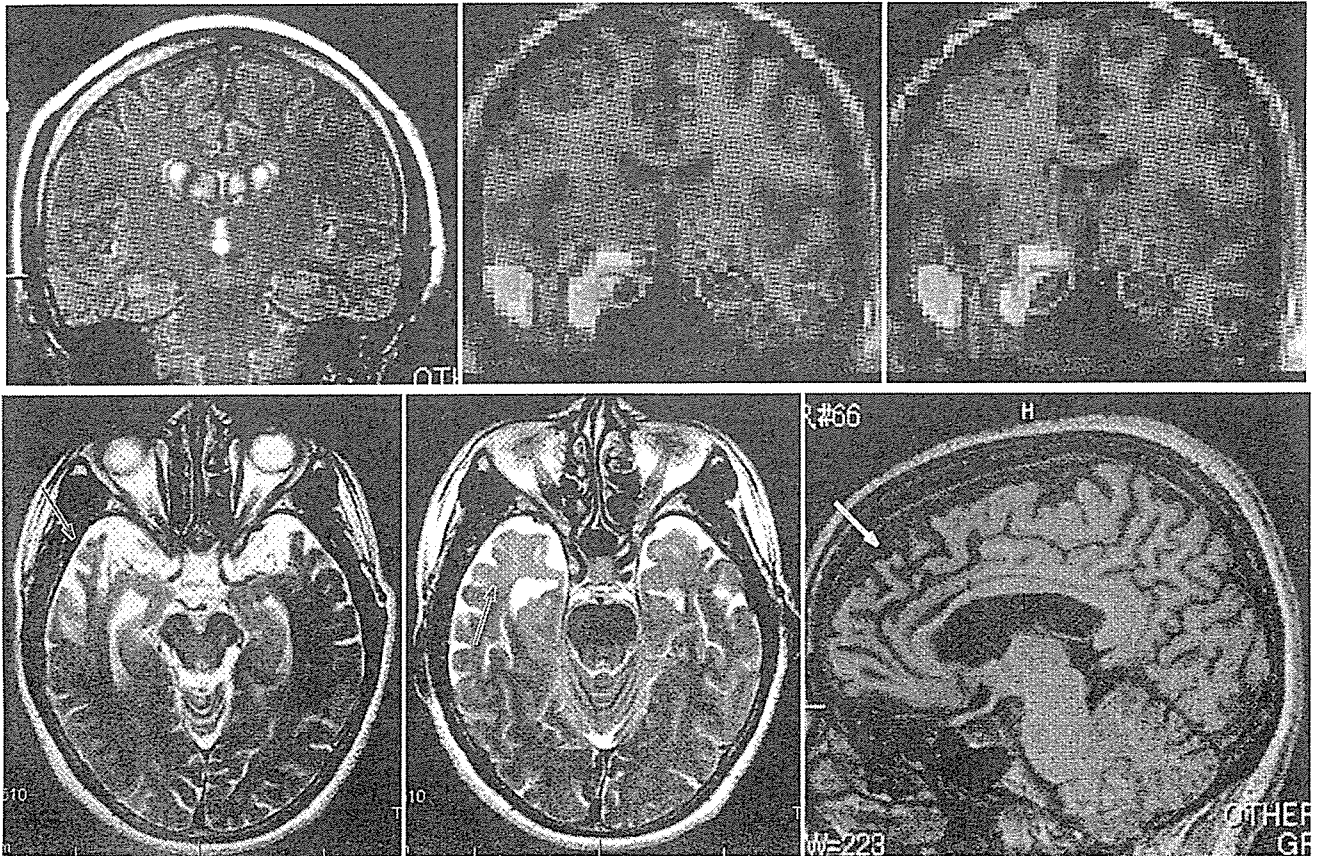
高齢者うつ病は、ときに認知症の合併あるいは鑑別を要する。うつ病が情動と意欲の低下とすれば、認知症はさらに知力の低下が加わったものと考えられるが、うつ病のみで知力低下はないとしても、実際の臨床的判断は難しい場合が多い。図3では、うつ病かアルツハイマー病初期かの判断に苦慮している2例を呈示し、うつ病に隠れているアルツハイマー病、認知症を疑ううつ病の診断へのVSRADの可能性を示したい。いずれも主訴は物忘れ、日常生活における活動性低下で、MMSEは双方とも24点である。図3aでは、VSRADでZスコアは0.18、海馬傍回萎縮は認められない。一方ほぼ同じ臨床症状、同年代女性である図3bではVSRADでZスコア2.11と、海馬傍回萎縮が指摘される。うつ病のみならずアルツハイマー病を含む器質的な変性認知症疾患が隠れている可能性があり、臨床的には重要な情報



a|b

図4 70歳代男性。健忘，右海馬硬化症疑い例

70歳代男性。MMSE 26点，3年前からの健忘を主訴とする。VSRAD(a)では右優位に海馬領域の萎縮が高度であることが赤で示され，Zスコアは4.99と海馬傍回の高度萎縮を示している。MRI，FLAIR 冠状断画像(b)では右海馬の萎縮と高信号強度が明瞭で，海馬硬化症を示唆しうる所見となっている。このような症例では，VSRAD 評価に注意が必要である。



a  
b

図5 50歳代女性。認知症。前頭側頭葉型認知症疑い

a：50歳代女性。易怒性など性格変化，会話不成立などで認知症精査をはじめたところである。冠状断 FLAIR 画像では，視診上海馬萎縮の指摘は難しい。VSRAD においても Zスコアは1.5と微妙な萎縮疑いにとどまっている。  
b：一方，側頭葉皮質は右優位に(赤い矢印)，前頭葉皮質にも高度萎縮(黄色い矢印)が既に認められ，皮質下白質にも T2 強調画像で高信号強度が認められる(青い矢印)。前頭側頭葉型認知症 Pick 病なども考慮すべき所見となっている。