

となりうると考えられる。

いうまでもないが認知症は、例外を除けば高齢者のものである。高齢者の脳を診断する際には、「診断は一元的に考えよ」という画像診断の基本的常識は通用しない。高齢であればあるほど、認知症に限っても、1つの原因だけではなく、二重三重の病理が重なっていることが珍しくない。形態診断の困難も大きく、臨床的にも、どの病態が前面に出るか、あるいはどのように病態を修飾するかは症例ごとに異なり、判断は難しい。そのような症例ではVSRADはどのように描出されるだろうか？ 神経病理の確定診断は得られていないが、「困難」を示唆する症例を次に提示しよう。図4は、70歳代男性、3年前から物忘れ、MMSE 26点例、臨床的にアルツハイマー病が疑われ精査となった。VSRADのZスコアは、4.99で、画像表示でも右優位に赤で示される高度萎縮が海馬傍回に認められる。果たしてアルツハイマー病という診断でよいだろうか？ 図4bを見て欲しい。VSRADの画像表示(図4a)でも右側の萎縮が高度であることが示されているが、FLAIR冠状断画像(図4b)では、右海馬の萎縮が著しく、かつ明瞭な高信号強度を示している(矢印)。最近認知症の一翼を担う病態として報告が散見される海馬硬化症<sup>10)</sup>と診断すべき症例だろうか、あるいは合併病理であるのか。このような症例においては、VSRADのZスコアが高かったからアルツハイマー病と断定するのは、短絡的にすぎるだろう。本例では、形態診断の指し示す海馬硬化症を疑い、右海馬の高度萎縮が、VSRADの結果を修飾している可能性があり、常に数値のみならず、正確な形態診断を伴って評価することが必要と考えられる。

図5は、50歳代女性、易怒性などの性格変化、会話の不成立などがみられ認知症疑いで精査中である。VSRADの結果は、Zスコア1.5とわずかな萎縮が疑われる程度だが、異常なしと診断するわけにはいかない。図5bのMRI画像では、前頭側頭葉皮質の萎縮が右優位に高度であることが示され、すでに白質にも信号変化が生じている。前頭側頭葉型認知症についての考慮が必要と思われる症例である。極端な例ではあるが、Zスコアの数値が一人歩きしないように戒めることは、全

国にこのソフトが配布され、必ずしも神経放射線診断の専門家が診断のすべてに立ち会えない状況も想定される中では重要な留意点と考える。

VSRAD 開発、応用の重要な目的は、なんといってもアルツハイマー病早期診断であろう。MCI(mild cognitive impairment)と呼ばれる軽度認知障害はアルツハイマー病の前段階として注目されており、年12~14%程度がアルツハイマー病に移行するとされている。MCIのアルツハイマー病移行を早期に正確に予測し、治療の道筋に導くことの臨床的意義は大きい。既報告でもその点についての有用性が報告されている<sup>3-5)</sup>。これらの報告では、嗅内野皮質の容積低下が、アルツハイマー病移行群と高い一致を示しており、萎縮判定の関心領域を嗅内野皮質においてVSRADが有用性を発揮することに期待が寄せられる。

筆者の属する老人医療センターは、高齢者専門の医療センターとして機能しており、認知症でMRI検査を受けられる患者様の年齢は、非常に高い。Hirataら<sup>3)</sup>の検討での平均年齢は70.6±8.4歳であるが、当院では6か月間の経験でMCIは32例、平均年齢76.6±7.6歳である。この年齢差は、VSRAD評価に影響を与えることはないだろうか。既報告では、MMSEとZスコアの相関が示されているが、当院の経験では、症例数は少ないものの相関関係を確認できていない。臨床的にはMMSEが24点以上の軽度認知障害であるのに、Zスコアが非常に高い数値を示す症例が少なからず存在するからである。図6は80歳代男性である。病期3年の健忘を主訴とする。MMSE 28点と比較的保たれているが、VSRADで、Zスコアは4.71と非常に高く、海馬傍回の萎縮が著明であることを示す数値である。しかし下段中央のT1強調冠状断画像では、Zスコア2.21、MMSE 21点であったアルツハイマー病例(図2)と比べても高度の側脳室下角の拡大を示すことは難しい。神経放射線診断の立場から、この画像を見直してみると海馬よりもさらに腹側の側頭葉内側萎縮が指摘できるのではないだろうか(図6下段左T1強調矢状断、下段右T1強調冠状断画像)。personal communicationでは、VSRADを全国の施設に配布するにあたって、関

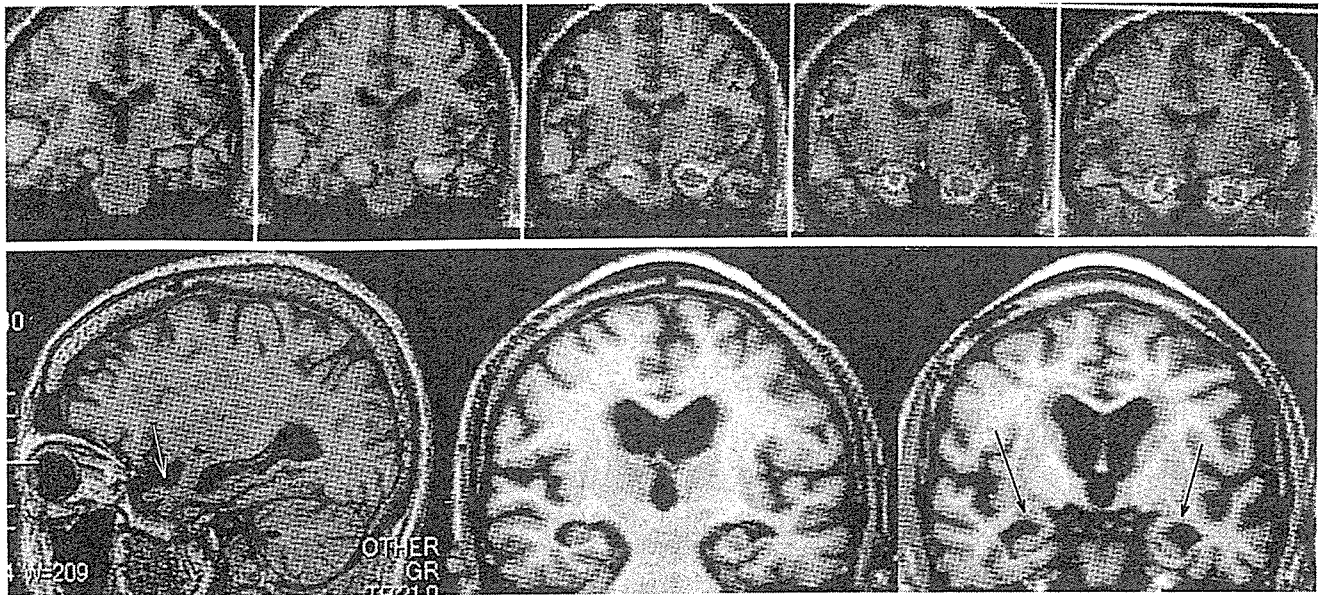


図6 80歳代男性。臨床的にはMCI例

80歳代男性。病期3年の健忘、MMSEは28点で臨床的にはMCIである。MMSEは比較的保たれているのかかわらず、VSRADでは関心領域は高度萎縮を示す赤で示され、Zスコアは4.71と高度、臨床症状との乖離がある。MRI T1強調冠状断面画像では、深部側頭葉の腹側で側脳室下角の拡大が目立ち(黒矢印)、矢状断でも側頭葉深部の腹側の萎縮が目立つ(白い矢印)。

心領域をわずかに広い範囲に設定していると聞く。すると、深部内側側頭葉萎縮ではあるが、アルツハイマー病よりも腹側に萎縮をきたす疾患、例えば嗜銀顆粒性痴呆などもアルツハイマー病として包含してしまう可能性について丁寧な判断をしてゆく必要があるのではないだろうか。まだ動的神経病理のすべての面が満たされたの確実な意見ではないが、齊藤らの報告<sup>11)</sup>では、嗜銀顆粒性認知症ではambient gyrus萎縮が強く、深部側頭葉腹側に着目する必要があることが神経病理学的に示されている。この疾患は、高齢者群で認知症の原因疾患としてある割合を占め、またアルツハイマー病などとの合併もありうる。VSRAD応用に意義を深めるためにも、このような症例を丁寧に読み解いていくこと、最終病理との対応を粘り強く積み重ねていくことが、動的神経病理にとって重要と考える。

## ▶ おわりに

画像統計解析によって、客観的に精度の高い萎縮の評価が可能となり、通常検査の範囲でアルツハイマー病をはじめとする認知症の診断精度向上が望まれる意義は大きい。図2で示したように、この手法が神経病理確定診断を得て評価されてい

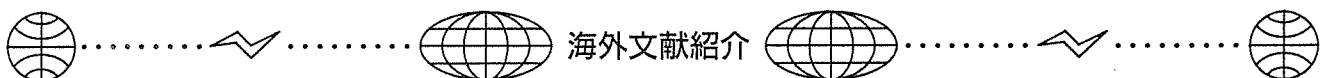
くことは、動的神経病理における形態診断の役割をさらに深めることになる。核医学画像の有用性が、アルツハイマー病の病理学的診断がなされた138人の母集団からなる多施設共同研究<sup>12)</sup>で裏打ちされたように、MRIによる画像統計解析も神経病理診断を得た症例を積み重ねることで、より確実なものになっていくと考えられる。一方、画像統計解析の結果は、あくまで正常画像データベースと比較した統計学上の有意差を示すものという視点を明確にしておく必要がある。本文中に示した、海馬硬化疑い、嗜銀顆粒性認知症疑い症例など新たに認知症の原因としてクローズアップされている疾患、さらに既知の多岐にわたる認知症の原因疾患を、神経病理学的背景を得て形態診断、画像統計解析のうえでの位置を明確にしていくことがこれからの課題である。

謝辞：東京都老人総合研究所神経病理 村山繁雄先生はじめスタッフの皆様、東京都老人医療センター剖検病理科 齊藤祐子先生、同神経内科、精神科、放射線科スタッフの皆様には謝辞を申し述べます。

## 文献

- 1) 松田博史：アルツハイマー病の画像診断。神経研究の進歩 49：423-435, 2005

- 2) 村山繁雄：神経病理の標準化，動的神経病理ならびに細胞神経病理。現代医療 33：135-140, 2002
- 3) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al：Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from control. Neurosci Lett 382：269-274, 2005
- 4) de Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, et al：MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. Neurobiol Aging 25：1197-1203, 2004
- 5) Killany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al：MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. Neurology 58：1188-1196, 2002
- 6) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, et al：Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging：is Alzheimer disease an exaggerated aging process? AJNR 22：1680-1685, 2001
- 7) Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, et al：Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. J Nucl Med 43：304-311, 2002
- 8) 工富公子, 大場洋, 安達木綿子, 他：VSRAD (Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease)を用いたアルツハイマー病診断：初期経験, 第35回日本神経放射線学会プログラム抄録集, p 112, 2006
- 9) 寺田一志, 松田博史：MRIを用いたアルツハイマー型認知症の早期診断, 第35回日本神経放射線学会プログラム抄録集, p 57, 2006
- 10) Leverenz JB, Agustin CM, Tsuang D, et al：Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis. Arch Neurol 59：1099-1106, 2002
- 11) Saito Y, Ruberu N, Sawabe M, et al：Staging of argyrophilic grains：an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 63：911-918, 2004
- 12) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al：Positron emission tomography in evaluation of dementia：Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 28：2120-2127, 2001



## 中程度ワイン消費の生物学的マーカーとしての尿 resveratrol 代謝物の診断検査

**KEYWORDS**// ワイン消費, 生物学的マーカー, 尿 resveratrol 代謝物

疫学研究で中程度ワイン消費が冠状動脈疾患を減少させることが示されている。ワインはエタノールに加えポリフェノールなどの化合物を含むが、今日までワイン消費の生物学的マーカーに関する研究はなされていない。Resveratrol と piceid は、主にぶどうとワインに存在するフェノール性化合物であり、これらの化合物は癌、冠状動脈疾患や神経変性疾患の抑制作用を示し、ワイン消費の生物学的マーカーとしての可能性をもつ。栄養の生物学的マーカーは、自己申告食事データよりも食事摂取の良好な尺度と考えられる。著者

らは泡立ち、白、赤ワインの中程度消費後の尿総 resveratrol 代謝物について検討した。尿総 resveratrol 代謝物はワイン消費後では増加していたが、ジン消費では変化しなかった。コホート研究では、ワイン消費の報告日量は尿総 resveratrol 代謝物と正相関( $r=0.654$ )していた。90 nmol/g をカットオフ値とすると、ワイン愛好家と非飲酒者が感度 72%、特異度 94%で判別された。

(Zamora-Ros R, Urpi-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, et al：Diagnostic performance of urinary resveratrol metabolites as a biomarker of moderate wine consumption. Clin Chem 52：1373-1380, 2006)

(埼玉県立大学短期大学部 鈴木優治)

# 神経・筋疾患，剖検の取り扱い

齊藤祐子\*

## はじめに

一般病理解剖時の神経・筋病理の位置づけ，採取方法・処理方法・評価方法につき，当施設で我々が行っている実際の方法を中心に述べたい。まず，総論として，神経・筋病理の評価について記述後，大まかな疾患・症候別に当施設で行っている例を挙げながら，その注意点，課題について述べる。

### I. 病理解剖における神経・筋病理の特徴

#### 1. 位置づけ

病理解剖においては，それぞれの神経・筋疾患において，臨床上問題となるが生検不可能な部位の評価が可能である点が重要である。死因の究明のみならず，死亡への転帰をとらざるをえなかった原疾患の背景病理を明らかにし，同様の疾患，病態で困っている症例の臨床に直接フィードバックすることができる点で，病理解剖のもつ意味は大きい。一方，多くの神経・筋疾患においては経過が長いため，初期の診断・治療に関わった施設で最終病理像の評価がなされる機会は少なく，腫瘍病理のように既往標本が得られない場合も多く，剖検単独で診断が完結する戦略を組む必要がある。そのためには，その施設で神経筋疾患の臨床を担当している神経内科医等の臨床医，神経・筋疾患を専門とする神経病理医の協力を得て行うことが現実的である。神経筋の病理では，凍結標本の組織化学，電顕標本が国際標準として要求されるため，剖検時の検体採取と処理が診断を左右する。したがって，症例の病状，経過，問題点などについて，担当病理医と臨床医が検討のうえあらかじめ検索計画を立て，剖検に臨むことが望ましい。

\*東京都老人医療センター剖検病理科

#### 2. 利点

嚥下に関わる筋，呼吸筋，心筋などは，神経筋疾患の生命予後に直接影響し，臨床の鍵となる。生前は形態学的評価が困難であるが，剖検では評価が可能であり，その成果は直接臨床へ還元できる。また生検では，通常は多くても2カ所が限度であるが，剖検では複数の箇所の評価ができる。また，末梢神経筋のみならず，後根神経節，交感神経節，脊髄前角細胞などの中枢神経系を総合的に評価することが可能である。

#### 3. 難点

疾患の末期像であり，採取部位の選択を正確に行わないと，変性が高度で評価が困難であることが多い。また生検と異なり，死戦期の状態，死後時間，剖検までの遺体保管環境によるアーチファクトが種々の程度で加わり，形態学的評価上，注意が必要である。

#### 4. 注意点

後述するが，剖検では検索方針を決めて計画的に採取しないと，検体の数が不必要に多くなったり，必要な部位を採取し忘れるなどの問題が生じやすい。不必要な数の検体数は処理時間が長くなることで，各々の標本の劣化を招く。また剖検筋では凍結筋の標本が大きくなりすぎるきらいがあり，病理切片としての質が落ちることがある。なお，皮切の部位が一般の病理解剖のルーチンより増えるので，場合によってはご遺族に事前の同意を得ることも忘れてはならない。

#### 5. 方法

検体採取部位の選択：他施設で長く経過を診られてきた症例が，急変により初診に近い状態で剖検にふさされることもあり，剖検の前にできる限り病歴を把握し，評価部位の選択を行わなければならない。表1に推奨採取部位を挙げた。これに加え，個々の例で臨床的に問題となる部位を追加することが必要である。

作製する標本の種類：基本的に，迅速凍結標本ブロック（病理形態評価，遺伝学的・生化学的検索用），ホルマリン固定材料，電顕用固定材料を剖検時確保す

ることが必要である。全てをカバーする形で採取し、後で必要に応じ、標本を作製しながら評価を進めることが現実的である。最低限、筋疾患においては凍結筋1カ所、神経疾患においては末梢神経電頭材料1カ所あれば、ほかにはホルマリン固定材料でも診断は可能である。

**採取の実際：**一般病理解剖を行う傍らに、神経・筋の検体を採取することは現実的には難しく、神経内科医などの臨床医や神経病理医が、神経・筋を採取する担当となり、分担するほうがより良い結果が得られる。当施設では、臨床医立ち会いのもと、神経病理医が採取を分担している。ただし、執刀医と神経・筋採取担当医とは、事前に採取部位や手順につき打ち合わせ、一般病理の検索の流れと並行してスムーズに行うことが望ましい。例えば、横隔神経や呼吸筋、喉頭筋などは時期を逸すると採取が難しい。交感神経幹は胸腹部臓器を取り外した後、脊髄採取前が最も採取しやすい。腓腹神経も、胸腹部臓器の取り出し後、仰臥位や腹臥位でのほうが速やかに確実に採取できる。いたずらに剖検時間の延長を招かないよう常に注意が必要である。

**処理方法：**各々の処理方法は、生検の検体に準ずるので、その詳細は他稿に譲る。ただし、生検と異なり、剖検時から処理までの時間が存在すること、検体が増えることにより処理時間が延長することから、病理形態評価に影響が出る点に注意が必要である。アーチファクトを最小限に抑えるためアイスボックスを携帯し、検体を蓋ができるプラスチック容器(シャーレやスチロール瓶)に採取し、速やかに氷上で冷蔵し、乾燥と温度上昇を防ぐ配慮が必要である。

**評価方法：**各々の病理の詳細は成書を参照されたい<sup>1-4)</sup>。剖検での検体では、死亡から遺体安置までの時間、安置の環境により、凍結筋ではPASやATPaseの染色性が落ち、末梢神経では、ミエリンや、無髄神経線維の死後変化が必発である点に注意が必要である。当施設の経験では、死後時間より、4°Cに移行するまでの時間が、よりアーチファクトに影響する。

また、剖検材料ではコントロールの確保も重要である。特に、通常の生検部位と異なる部位(呼吸筋、喉頭筋、頸部の筋)では、コントロールの剖検筋が必要である。横隔膜では、ターゲット線維やsarcoplasmic mass, 赤色ぼろ線維、ふちどり空胞などが、呼吸不全で出ることが経験上知られている。肺炎や胸膜炎などの影響の有無の確認も必須である。喉頭筋は、筋膜で覆われていないため、末期の感染症や、胃管チュー

表1 末梢神経・筋疾患における剖検時の推奨評価部位

神経系	筋
横隔神経	横隔膜
腓腹神経	肋間筋
後根神経節	[心筋]
[脊髄前角]	[舌]
[一次運動野]	上腕二頭筋
交感神経節	大腿四頭筋
(副交感神経節)	短腓骨筋 (頭板状筋)
	前筋
	後筋

[ ]内は一般剖検のルーチンに入る部位。

( )内は当施設で実施していないが、検討中のもの。

ブによる圧迫等の医療処置の影響を受けやすい点を、考慮する必要がある。また喉頭筋・頸部の筋は、筋の同定を確実にすることが必要である。

## II. 代表的な病態における神経・筋病理の評価の実際

当施設での評価の実際と課題を、代表的な疾患や症候別に以下に述べる。臨床診断自体が問題点となる場合は、鑑別疾患に従って、以下を参考に採取する。採取し損なうほうが問題となるので、なるべく多めに採取し、保存するよう心がけている。依然、試行錯誤の過程にあり、現状報告である。

### 1. 運動ニューロン疾患(筋萎縮性側索硬化症など)

神経系では横隔神経、腓腹神経が必須である。骨格筋では、上腕二頭筋、大腿四頭筋、短腓骨筋、横隔膜、肋間筋を評価している。横隔神経はほぼ純粋な運動神経の代表として、腓腹神経はほぼ純粋な感覚神経の代表として採取する。骨格筋は一般病理の検索時に既に皮切が置かれている上腕部、大腿部、腓腹神経採取時に短腓骨筋を採取すれば、ほぼ近位・遠位ともに評価が可能である。なお舌の情報も重要であるが一般病理のルーチンに入っており、あえて凍結はしていない。

採取のタイミングとして、横隔神経は心膜切開前に横隔膜に入っていく神経を確実に同定し、横隔膜と共に一塊として採取すると最も簡単である(図1)。また横隔膜は部位により厚さが異なるが、最も薄い部位と厚い部位の記載と写真を残すと後の参考になる。横隔膜はできる限り他の骨格筋と同様コルクの上に立て、横断切片をつくと評価がしやすい(図2)。

なお、前頭側頭葉型認知症のなかに、認知症を伴う



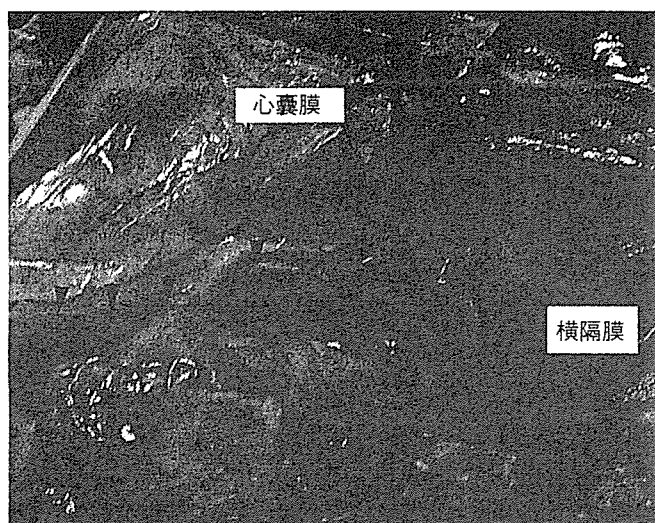


図1 横隔神経の同定 心嚢切開前に、横隔膜に入ってゆくところを確認するのが最も簡単である。写真は心嚢膜を吊り上げた状態。矢尻は横隔神経を示す。

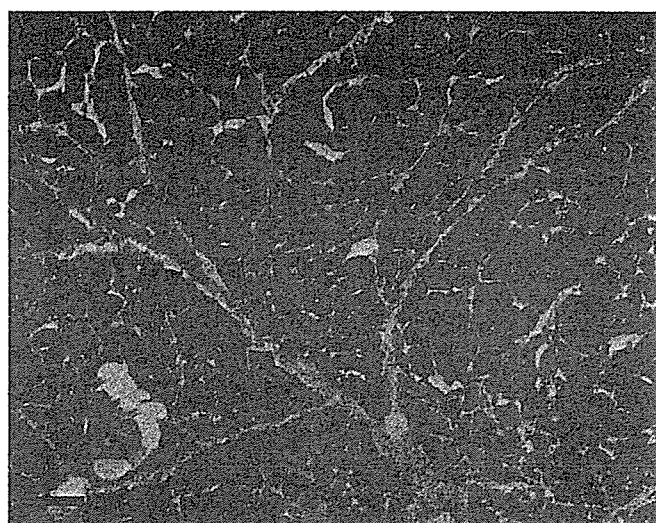


図2 筋萎縮性側索硬化症の横隔膜(凍結切片横断像) 群集萎縮を認める。スケールは100μm。

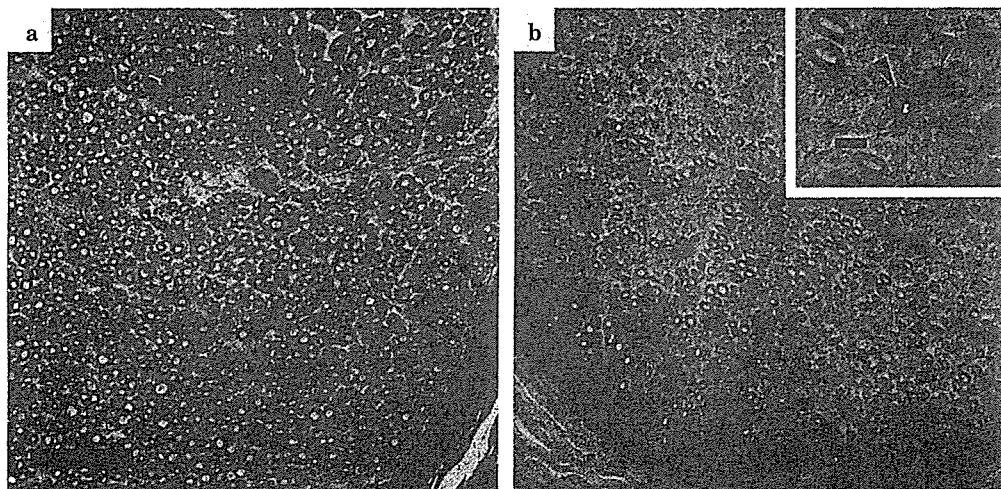


図3 横隔神経のエボン包埋トルイジンブルー染色(厚切り切片横断像)  
a: 対照, b: 筋萎縮性側索硬化症。  
aと比較して, bの有髄線維密度は軽度低下している。経過が短い場合は, 有髄線維密度は比較的保たれるが, myelin ovoid (bのinsetの矢尻)の多発が特徴的である。  
スケールは, aとbの弱拡大が100μm, bのinsetが10μm。

筋萎縮性側索硬化症(湯浅・三山型)が誤診されている場合があります, その場合, 横隔神経(図3), 横隔膜, 四肢の筋1カ所を採取しておいたほうがよいことを, 我々は経験している。また神経変性疾患においては, 脊髄を採取しないと確定診断がつかない点にも留意が必要である。

【参考症例1】死亡時79歳, 男性, 失語症で発症し, Pick病と診断されていた。後半歩行障害が目立ち, 寝たきりとなった。全経過約12年であった。剖検時, 念のため横隔神経と横隔膜, 四肢筋の採取を行ったが, 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(湯浅・三山型)と診断された。なお, 我々の施設では, 脊髄は開頭の有無にかかわらず全例採取しており, 神経病理学的専

門検索を行っている。

## 2. 末梢神経障害(慢性炎症性脱髄性神経障害, Guillain-Barré症候群, 血管炎, ビタミン欠乏症など)

末梢神経障害では, 腓腹神経, 短腓骨筋(障害が強い場合は近位筋)に加え, 後根神経節の採取が必須である。後根神経節は, 脊髄採取の際に注意しないと, 採取されないことがあり, 不完全剖検になる点には留意が必要である。腓腹神経については, 生検されている場合は対側を剖検時採取し, 生検時との比較をすることが有用である。肥厚性ニューロパチーや, 臨床的に脳神経系に病変が及んでいる場合は, 脳神経を剖検時電顕標本用に採取することも必要である。脊髄根が

問題となる場合も、剖検時に電顕標本を採取しておくほうが、より確実な評価が可能となる。

【参考症例2】死亡時64歳、男性。ホームレス収容施設よりの受診で、腹痛・嘔吐で当院初診、飲酒は否定していた。その後、外来で、下肢のしびれ、食思不振を訴えていた。1ヵ月後、サブイレウス、肺炎で緊急入院、状態改善せず、原疾患不明のまま入院後約1ヵ月で死亡した。意識混濁は、全身状態悪化のためと判断されていた。中枢神経系の検索で、Wernicke脳症の所見に加え、後根神経節の亜急性脱落と、腓腹神経の大径優位亜急性軸索変性の所見を認め、脚気beriberiに合致する所見であった。なお我々の施設は、中央検査部で患者血清は2週間保存後廃棄しており、剖検例は文書同意のもと、生前血清として凍結保存している。しかし、ビタミンB<sub>1</sub>は赤血球が血液中の主なる貯蔵部位であり、血漿でないと測定不能であり、欠乏の確認はできなかった。

### 3. 筋ジストロフィー

現在在宅診療が基本であるので、筋ジストロフィー専門施設以外でも、呼吸・循環状態の急速な悪化により、一般病院へ救急入院し死亡するケースも少なくない。筋ジストロフィーは病型も進行も多岐にわたることは言うまでもないが、最期は評価可能な骨格筋がわずかであり、できる限り残っている筋を検索する。生命予後と関連する横隔膜、肋間筋の採取も含む。生前に診断がついている例がほとんどであるが、生化学的・遺伝学的解析のために多めに凍結筋を作製する。なお、筋ジストロフィー一般では心筋の評価、突然死の場合、心臓、肺動脈血栓の有無の検索が必要である。筋強直性ジストロフィーではそれに加え、内分泌臓器をはじめ食道平滑筋の評価と腫瘍の存在の有無の確認が重要である。

【参考症例3】死亡時81歳、女性。23歳頃、歩行障害で発症、53歳時、Charcot-Marie-Tooth病疑いと診断された。64歳時、神経・筋生検から筋ジストロフィーと診断された。その後特養施設に入所し、81歳時、発熱を主訴に当院に入院し、多発性骨髄腫と診断された。経過観察中、尿路感染による敗血症で死亡した。剖検時の上腕二頭筋免疫染色から、ジスフェリン異常症 dysferlinopathy と診断された。報告されているなかでは最も長期生存例であり、脊椎変形、呼吸筋障害、心筋障害を伴わないことが、本疾患の良好な予後に関連していることが示唆された。

### 4. 筋炎

筋炎は、炎症の局所性が、生検部位を選択するうえ

で重要になる(詳細は他稿に譲る)。体幹部の筋炎のみが目立つ症例(参考症例4, 6)もあり、これは剖検でないと評価が難しい。頸部筋の病変が強い例に関しては後述「9. 首下がり」で触れる。

【参考症例4】死亡時62歳、男性。53歳時、首が下がりやすい、膝折れしやすいことを主訴に前医受診。血清CK(creatin kinase)軽度上昇、筋電図所見からミオパチーが疑われたが、生検を拒否され、経過観察となった。61歳から嚥下障害出現、ADL低下出現し、62歳時当院入院。筋炎の可能性の否定のための生検を説得したがやはり拒否、低栄養状態、拘束性換気障害を認め48病日に死亡した。剖検では四肢の筋の変化は軽度であったが、呼吸筋の変性が強く、腸腰筋に最も強調された炎症細胞浸潤を認めた。慢性に経過した多発筋炎で体幹に強いタイプと診断した。

### 5. 重症筋無力症

本疾患は、剖検筋で神経筋接合部の評価を行うことができる。また参考症例5のように超高齢発症で胸腺摘出術の適応にならなかった例では、縦隔の脂肪織の検索が重要と考えられる。

【参考症例5】死亡時90歳、女性。86歳時、両眼瞼下垂、四肢脱力出現。次第に嚥下障害が出現し、88歳、胃瘻造設。89歳、当院精査のため紹介。テンシロンテスト陽性、抗アセチルコリン抗体により重症筋無力症の診断。認知症があり、胸腺腫摘出の適応とならず、抗コリンエステラーゼ薬でコントロールされたが、90歳、肺炎で死亡した。剖検後の縦隔の脂肪織の検索により、胸腺過形成が確認された。

### 6. 末梢自律神経障害

純粋自律神経不全 pure autonomic failure, Lewy小体病(Parkinson病, Lewy小体型認知症, Lewy小体型進行性自律神経機能不全)等の変性疾患に加え、アミロイドーシス、糖尿病等の全身内科的疾患に伴うものまで、多岐にわたる。交感神経系、副交感神経系の検索が必要である。交感神経節は、レベルによる所見の差が重要なので、可能であれば、頸部、胸部、腰部の複数レベルを採取することが望ましい。なお、これらが採取できない場合は、発生上相同臓器である、副腎である程度の評価が可能である。副交感神経系の評価は、定常的評価法が確立されていないが、男性の場合は前立腺、女性の場合は傍腎臓神経節を評価している。また、腸管神経叢の評価も重要であり、イレウスの場合空・回腸が、便秘との関係では結腸が有用であるが、自己融解が強い難点がある。食道・胃移行部の、AuerbachとMeissner神経節の評価は、自己融解

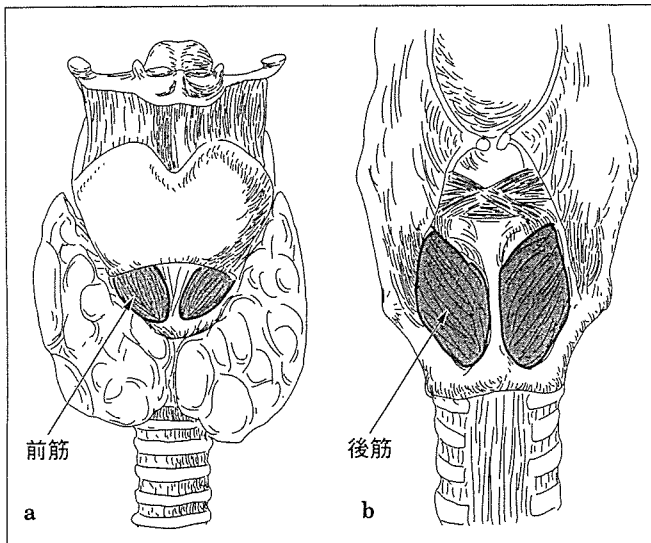


図4 喉頭筋の採取 甲状腺を外し，食道の観察を終えた後，それぞれの筋の筋腹を採取する。

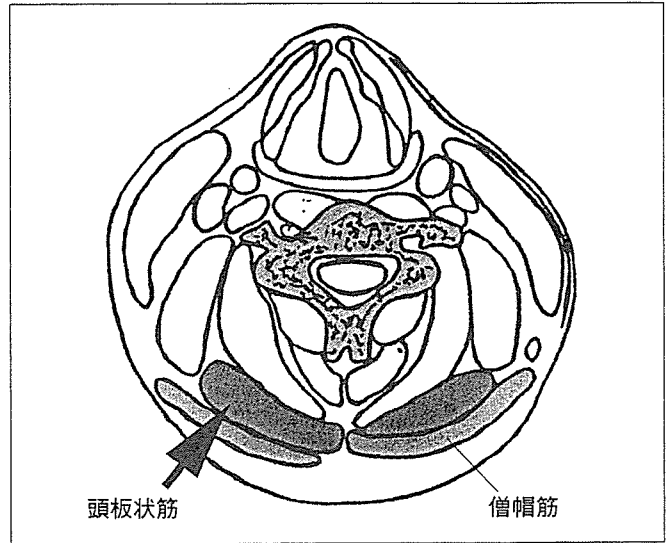


図5 頭板状筋の位置 甲状軟骨レベル(筋CTの標準スライスの一つ)の横断像。頭板状筋は僧帽筋の内側に位置し，第2～5胸椎棘突起から起始し，第1～2頸椎横突起後結節に停止する。

が比較的軽く，食道・胃逆流や，誤嚥性肺炎との関係で有用である。

#### 7. 系統変性疾患(脊髄小脳変性症など)

病型や臨床症状により，末梢神経筋の評価が必要である。多系統萎縮症では，末期に運動ニューロン疾患様の転帰をとる場合があり，前述「1. 運動ニューロン疾患」の部位を参考に評価することが望ましい。また自律神経系の評価には，交感神経節と併せ，交感神経節前線維の評価のため，胸髄前根に含まれる小径有髄線維の評価は重要である。遺伝性の脊髄小脳変性症でも，特にSCA3 (spinocerebellar ataxia type 3)/ Machado-Joseph病では末梢神経障害は必発である。

#### 8. 嚥下障害・声帯外転麻痺

喉頭筋の評価が必要である。喉頭筋は前筋(輪状甲状筋)，後筋(後輪状披裂筋)(図4)を評価することが一般的である。この筋は喉頭摘出術の際も評価が可能であり，臨床症状の病態解明につながる。

#### 9. 首下がり

一般的に首下がりをきたす疾患は筋疾患，Parkinson症候群などさまざまである。その原因が臨床的に問題となった場合，剖検時に頭板状筋の採取を行う必要がある。方法は仰臥位で頸部を挙上し，前屈させて，背面から新たな皮切を後頸部に加える。第4頸椎～第3胸椎の横突起に起始し，乳様突起付近に停止する頭板状筋(図5)の筋腹部を約1×3 cm採取する。日赤医療センター(現東大神経内科松本ルミネ先生臨床担

当，武村民子博士病理担当)の症例を呈示する。

【参考症例6】死亡時74歳，男性。首下がりを主訴に神経内科初診。ほかに神経所見は明らかではなく，頸椎症によるものが疑われていた。その後症状が進行し，進行性核上性麻痺と臨床診断。剖検で，皮質基底核変性症との確定診断を得た。剖検時の頭板状筋は，間質の線維化と局所的な炎症細胞浸潤を認めた。

### おわりに

一般病院の病理部門での一般業務の範囲で処理可能な範囲で，かつ不十分とならない評価ができる要項を，当施設での経験を基に述べた。神経・筋疾患は未知な部分が多く，神経学的所見・詳細なデータを伴う剖検例の蓄積は今後も欠かせない。筆者は，幸い一般病理医と，神経内科など臨床医との橋渡しが可能な状況にいたるが，両者の連携と相互理解が，剖検における神経・筋疾患の病理検索の鍵となる。

#### 謝辞

東京都老人医療センター 病理医師・技師一同，同センター神経内科 医師一同，東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク 医師・技師一同の尽力，理解とチームワークにより，当施設での病理解剖における神経・筋検索が可能となっております。恵まれた環境に感謝しております。また頭板状筋の評価についてご教



示いただきました，東京大学神経内科 清水 潤先生，  
松本ルミネ先生，症例の検索をさせていただきました  
日赤医療センター病理 武村民子先生に深謝します。

#### 文 献

- 1) 埜中征哉：臨床のための筋病理，第3版，日本医  
事新報社，東京，1999
- 2) Engel, A.G., Franzini-Armstrong C eds. : Myology :

Basic and Clinical, 3rd ed., McGraw-Hill, New  
York, 2004

- 3) 村山繁雄：末梢神経・骨格筋. 外科病理学第4版  
(向井 清, 真鍋俊明, 深山正久 編), 文光堂, 東  
京(印刷中)
- 4) Dyck, P.J., Thomas, P.K., Griffin, J.W. et al. eds. :  
Peripheral Neuropathy, 3rd ed., W.B. Saunders,  
Philadelphia, 1993

# タウ蛋白蓄積=タウオパチー

齊藤祐子<sup>1)</sup>

〔SUMMARY〕 タウオパチーとして最も頻度の高いのはアルツハイマー病で、 $\beta$ アミロイド沈着に続きタウオパチーが生じ、神経細胞死と関連するという、アミロイドカスケード仮説が有力である。一方、1997年、タウ蛋白遺伝子異常によりタウオパチーが生じ、神経変性の一義的原因となりうることが明らかとなった。タウオパチーは、特殊鍍銀染色や免疫染色を施さないと評価が難しい。高齢者では、タウオパチーの頻度が高くなり、臨床病理学的に重要であるので、われわれは、嗜銀顆粒性疾患、神経原線維変化優位型疾患、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症を特に高齢者タウオパチーと総称している。〔臨床検査 50:1121-1129, 2006〕

〔KEYWORDS〕 ガリアス・ブランク染色, 神経原線維変化, 嗜銀顆粒

## ▶ はじめに

タウオパチーとは、中枢神経系に異常にリン酸化されたタウ蛋白が蓄積し、種々の神経障害と関連する疾患群である。本稿ではタウオパチーについて概説し、それを検索する手段としての各種鍍銀染色法、抗タウ抗体免疫組織化学について記す。さらにタウオパチーの代表的な疾患について概説し、最後に高齢者における位置づけについて触れる。

## ▶ タウオパチーとは

タウは微小管関連結合蛋白の1つで、アルツハ

イマー型神経原線維変化(neurofibrillary tangles; 以下 NFT)の主成分として同定された<sup>1)</sup>。

「タウオパチー」とは、中枢神経系に異常にリン酸化されたタウ蛋白が蓄積する病態で、抗タウ抗体免疫染色に基づき命名された。1997年に Spillantini らが多数の神経原線維変化が脳に出現する家族性認知症疾患を familial multiple system tauopathy with presenile dementia として報告したのがはじまりである<sup>2)</sup>。現在では、タウ遺伝子変異を伴う家族性のものを狭義のタウオパチーとし、家族性のものに限らず、異常リン酸化タウが蓄積している状態を広義のタウオパチーと総称し、主に広義の意味で使われることが多い。

タウ遺伝子は15個の exon よりなり、alternative splicing により6つのアイソフォームが存在する。微小管結合部位の反復回数により、3リピートタウと、4リピートタウに分類されている。タウ蛋白に対する抗体でウエスタンブロットを行うと、アルツハイマー病(Alzheimer disease; 以下 AD)では60 kD, 64 kD, 68 kDの3つの主なバンドを認めるが、ピック病(ピック球を伴う例)では主に60 kDと64 kDの2つのバンドが検出され、また進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; 以下 PSP)やその類縁疾患である大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration; 以下 CBD)では、64 kDと68 kDの2つのバンドが検出される。嗜銀顆粒性認知症(dementia with grains; 以下 DG)の純粋例でも同様の所見が得られる。60 kDと64 kDの2つ

1) SAITO Yuko 東京都老人医療センター剖検病理科/東京都老人総合研究所高齢者脳ゲノム・高齢者ブレインバンク

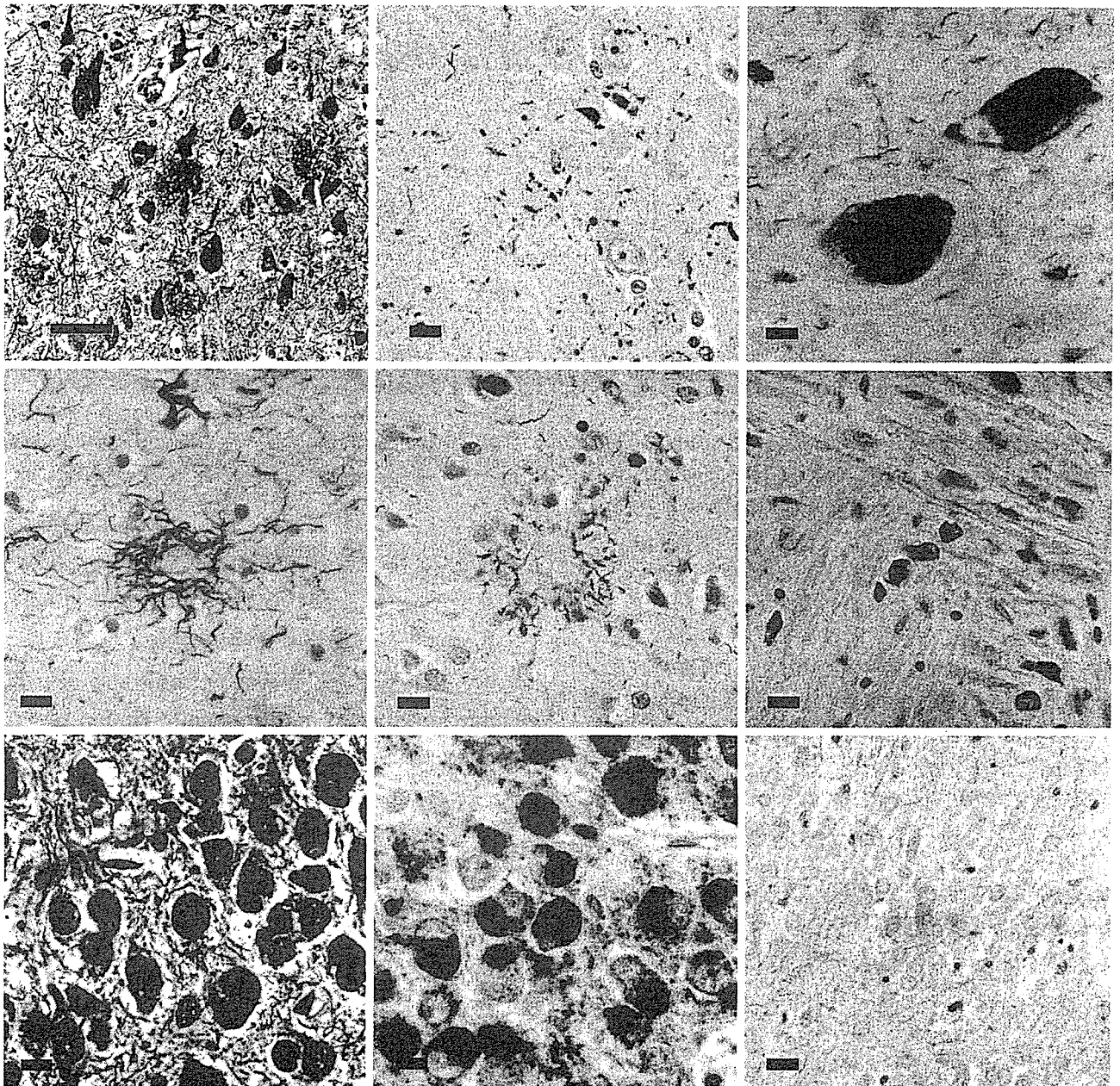


図1 タウオパチーの可視化

a: Bielschowsky 染色, アルツハイマー病. b: ガリアス・ブランク染色(GB 染色), 嗜銀顆粒性認知症.  
 c: GB 染色, Grobose-type tangles. d: GB 染色, 進行性核上性麻痺にみられる tuft-shaped astrocytes.  
 e: GB 染色, 皮質基底核変性症にみられる astrocytic plaques. f: GB 染色, 多系統萎縮症の glial cytoplasmic inclusions と glial nuclear inclusions. g: Bodian 染色, ピック病の歯状回に見られたピック球. h: g と同様の部位の抗リン酸化タウ抗体免疫染色. ピック球が明瞭に染色される. i: GB 染色. g, h と同様部位の歯状回. ほとんど陽性所見認めず. (スケールは, a=50 μm, b~i=10 μm.)

a	b	c
d	e	f
g	h	i

のバンドは3リピートタウに相応し, 64 kD と 68 kD の2つのバンドは4リピートタウに相応する.

## ▶ タウオパチーを呈する疾患の病理切片上の可視化

### 1. 一般染色

ヘマトキシリン・エオジン染色(以下 HE 染色)が基本である. 可能であれば Klüver Barrera (KB) 染色や Luxol-fast blue 染色(LFB)などの

髄鞘染色による解剖学的構造や髄鞘の状態の情報が必要である。HEでは、NFTやピック球は検出可能であるが、タウオパチーで重要な pretangle は判別が困難で、後に述べる嗜銀顆粒や各種グリア内タウ陽性構造も一般的に検出は不可能である。よって、タウオパチーが疑われる場合、適宜、以下の鍍銀染色、さらに免疫染色を行う。

## 2. 鍍銀染色

Bielschowsky 染色(図1a)は最も簡便で、一般の病理部門や欧米の多くの施設ではNFTやそれに付随してみられる neuropil threads(以下NT), ピック球や老人斑のスクリーニングの染色として広く用いられている。しかしHE染色同様、pretangle, 嗜銀顆粒, 特にグリア内タウ陽性構造はこれのみで判別することは困難であり、正確なタウオパチーの検出には高感度鍍銀染色であるガリアス・ブランク(GB)染色が望ましい。しかしこの染色は熟練を要し、固定や切片の厚さの影響も受け、施設間の差が問題である。また、タウオパチーに対する特異性も完全ではない。例えばピック球はガリアス・ブランク染色陰性で、ボディアン染色陽性である(図1g&i)。一方、多系統萎縮症にみられる抗 $\alpha$ シヌクレイン抗体陽性封入体は、タウ蛋白の蓄積がなくともGB染色陽性(図1f)である。さらにGB染色で染色性が薄いghost tangleは、改良メセナミン銀(MMS)染色では染色性が濃く、同時にアミロイド $\beta$ 蛋白の蓄積に対応する老人斑の評価も可能であるため、組み合わせると良い<sup>3)</sup>。鍍銀染色は、免疫染色と比較すると簡便であり、スクリーニング法として有用である。しかし最終的には以下に述べる免疫染色での評価が必須である。

## 3. 免疫染色

鍍銀染色でスクリーニング後、代表的な部位で、特異性の高い免疫染色を行う。タウオパチーを検出するための抗タウ抗体、抗リン酸化タウ抗体は数多くある。その中で、NFTを最も早期から検出されるとされ、市販されており、汎用されているのはタウ蛋白のser 202/thr 205の部位のリン酸化を認識する抗体(AT8)である。非特異染色がほとんどなく、染色結果のばらつきがない点が優れている。しかしGhost tangleは染色性

表1 タウオパチーをきたす疾患

狭義のタウオパチー：家族性タウオパチー FTDP-17
広義のタウオパチー：①純粋型 ピック病 皮質基底核変性症 進行性核上性麻痺 神経原線維変化優位型認知症 嗜銀顆粒性認知症 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 グアム島筋萎縮性側索硬化症・パーキンソニズム複合体 紀伊半島の神経原線維変化を伴う筋萎縮性側索硬化症 パーキンソン認知症複合体
広義のタウオパチー：②二次性 アルツハイマー病 ダウン症候群 Hallervorden-Spatz 病 筋強直性ジストロフィー 福山型筋ジストロフィー Niemann-Pick 病C型 Gerstmann-Straussler-Scheinker 病の一部 脳炎後パーキンソニズム プリオン病 亜急性硬化性全脳炎 常染色体劣性若年性パーキンソニズムの一部 Park 8の一部 ボクサー認知症

が淡いため、その評価には、タウのC末を認識する抗体(PHF-1, AP 422)の併用が有用である。また、近年、3リピートタウ特異抗体、4リピートタウ特異抗体<sup>4)</sup>が市販され、3リピートタウオパチーと4リピートタウオパチーの病理に新知見が報告されつつある。ただし、切片の固定条件により、染色の最適化が困難であることがあり、注意が必要である。

## 4. 電顕

タウオパチーにおいて、タウ陽性構造の超微形態を観察することは、既報告構造との異同を論じるうえで、しばしば必要となる。

## ▶ タウオパチーをきたす疾患

タウオパチーをきたす主な疾患を表1に記す。広義のタウオパチーは、タウオパチーが疾患の本態をなし、神経細胞死と単独に関連を持つと考えられる純粋型と、タウオパチーが、他の病態より二次的に生じていると考えられる二次性タウオパ

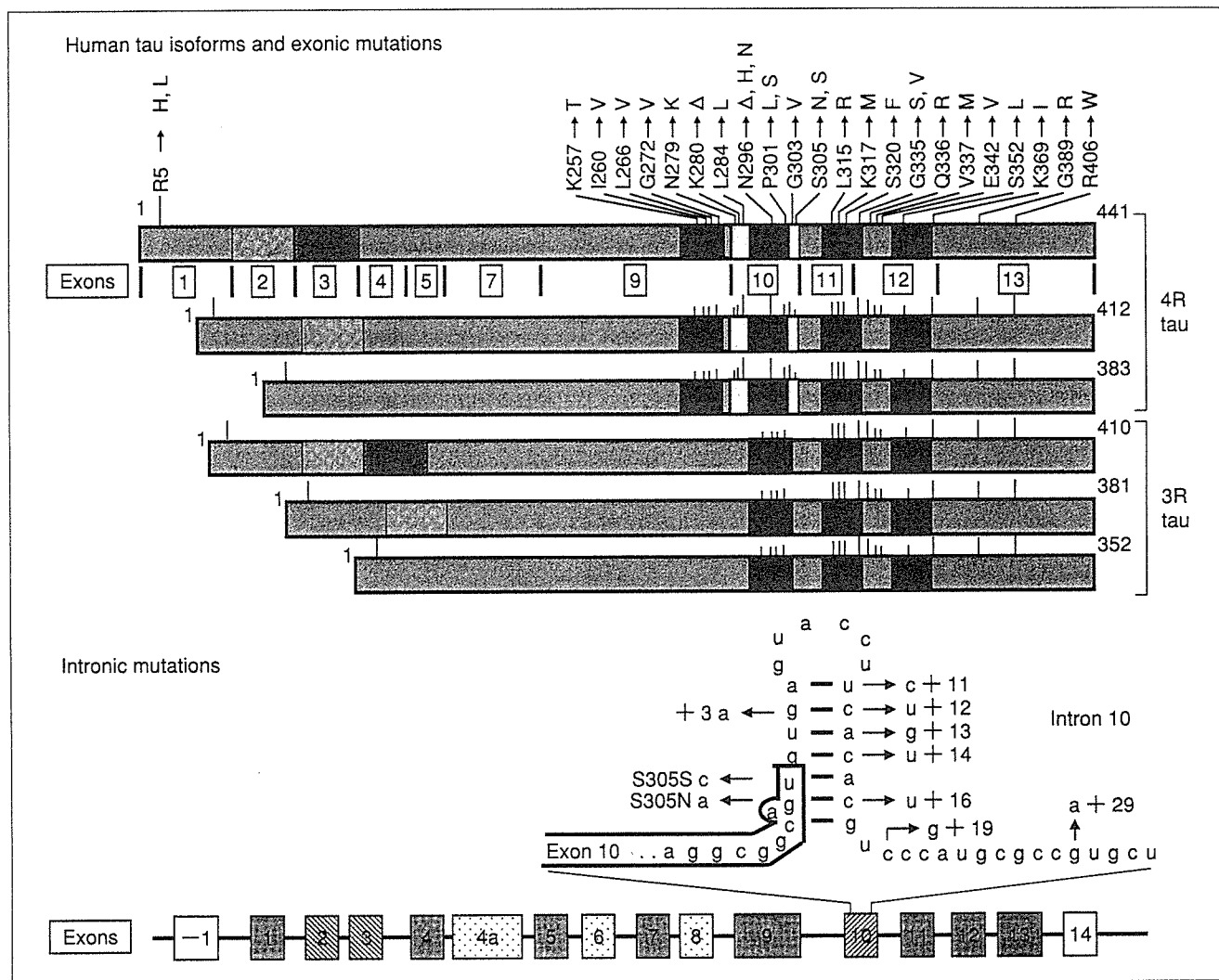


図2 Human tau isoforms and reported mutations  
(東京都精神医学総合研究所分子遺伝学 長谷川成人博士の御厚意による)

チーに分類される。ADの場合は、アミロイドβ蛋白(Aβ)の蓄積が、タウの沈着に先行するというアミロイドカスケーディング説に従えば、二次性タウオパチーに分類されることになる。

以下に代表的疾患について概説する。

1. 狭義のタウオパチー：家族性タウオパチー (Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to 17)

前述のように、1997年、タウ遺伝子の異常がタウ蛋白の異常リン酸化と異常蓄積を引き起こし、それが一義的に神経細胞死をもたらすことが明らかとなった<sup>2)</sup>。現在までに多くの変異の報告がされている(図2)。Exon 10のsplicingに影響を与え、4リピートタウの増加をもたらす変異を有するものは、PSP、CBDに類似する。Splicingに影響を与えない変異を有するものは、高齢者にみられる、神経原線維変化優位型認知症

(neurofibrillary tangle predominant form of dementia；以下NFTD)<sup>5)</sup>に類似するものが大部分<sup>6)</sup>で、一部がピック病に類似すると報告されている。しかし、家族性ピック病と報告されているタウ遺伝子変異を伴う家系は、分布、光顕・電顕所見ともピック病とは一致せず<sup>7)</sup>、今後の検討が待たれる<sup>8)</sup>。また同じ遺伝子変異でも異なった表現型を示すことがある。例えばR 406 W変異をもつ例は比較的高齢発症で、進行が遅いと報告されていたが、自験例のR 406 W変異症例は、47歳発症で急速に認知症が進行し、経過6年で死亡している。タウオパチーのみが広範に認められ、高度の海馬、海馬支脚、嗅内野の萎縮を伴っていた<sup>9)</sup>。

2. 広義のタウオパチー：①純粋型 代表的疾患を概説する。



### 1) 嗜銀顆粒性認知症

嗜銀顆粒性認知症(Dementia with grains;以下DG)は1987年Braakら<sup>10)</sup>により病理学的に記載された老年期認知症の一型である。嗜銀顆粒(Argyrophilic grains;以下AG)とは、前出のGB 鍍銀染色で明瞭に検出され、海馬から海馬傍回を中心に多数出現する、嗜銀性の顆粒状、紡錘状構造物(図1b)に新たに名付けられた。のちに異常リン酸化タウ蛋白に対する抗体で免疫組織化学的に明瞭に描出されることが明らかとなり、病的構造としての地位が確立した<sup>11)</sup>。Braakらは明らかな脳血管障害を伴わず、認知症を呈した56剖検例の中で、灰白質のニューロピルのAGと白質のオリゴデンドログリア由来とされるcoiled body(CB)のみが出現している症例8例につき、認知症の原因がAGにあるとしてDGの疾患概念を提唱した。

認知症の診断をAGに求めざるを得ないものをDGとするという診断基準に基づき、その後いくつかの症例報告がなされた。一方、AD、パーキンソン病、レヴィー小体型認知症、PSP、ピック病、CBD、多系統萎縮症などの疾患や、知的機能に異常のない症例、加齢でも出現する。よって、AGを伴う症例をargyrophilic grain disease(AGD)と呼び、そのなかで認知症を伴うものをDGと呼ぶようになった。Braakら<sup>12)</sup>は近年、2,661例の剖検例のうちDGの頻度は5%で、ADの6%に次ぐ頻度であることを示し、改めて本疾患の妥当性を論じるとともに、病理医、臨床医への注意を喚起している。一方DGはあくまでAGの存在という点より抽出された病理学的な疾患であり、臨床症状の詳細な報告や、認知症の責任病巣の解明はこれからである。

われわれは、過去にADと臨床病理学的に診断されていた約30症例のコンサルテーション症例につき、GB染色とリン酸化タウ免疫染色での見直しを行い、一例のDGを抽出した。その症例では、迂回回を中心とする皮質・基底核結合部位の著明な萎縮が、特徴的であった<sup>13)</sup>。この病巣がDGの責任病巣である可能性を追求するため、当施設高齢者連続剖検例について検討を行い、AGを伴う症例中認知症の記載がある症例では、同部位に特徴的な萎縮を肉眼的に伴い、組織学的に

AGを伴う変性が認められることを見いだした<sup>14)</sup>。さらに、AG単独病変例の検討で、この部位に変性が高度になり、AGが前方から後方に拡がると、高率に認知機能障害を呈すること、AGの出現が限局性の場合には、認知機能が保たれることを示し、進展ステージ分類を提唱した<sup>15)</sup>。生前画像診断を含め、DGの臨床診断に貢献しようと考えている(図3)。

### 2) 神経原線維変化優位型認知症(NFTD)

ADは認知症の原因として最も頻度が高い。神経原線維変化と老人斑の出現とそれに関連した神経細胞脱落が神経病理学的な特徴である。一方、神経原線維変化が多量に出現するにもかかわらず、老人斑がほとんど認められないタイプの認知症があり、超高齢者に出現する、稀なタイプの疾患群である<sup>5)</sup>。臨床症状につき、まとまった報告はないが、一般に進行速度は緩徐で、認知機能障害の程度も軽いと考えられている。一方、タウ蛋白遺伝子の変異によって同様の病理が認められることもある。R406Wのタウ蛋白遺伝子異常を伴う症例の病理像がこれに類似しているという報告もある<sup>6)</sup>。

### 3) 進行性核上性麻痺

進行性核上性麻痺(PSP)は、臨床的には核上性眼筋麻痺、通常振戦を伴わないパーキンソニズムによって特徴づけられる。仮性球麻痺と認知症を伴うことが多い。平均発症年齢は約64歳、有病率は人口10万人当たり約7人と報告されてきたが、加齢とともに発症頻度・年度とも上昇しており、新たな統計が待たれる。

神経病理学的には、肉眼所見では黒質と青斑核の色素脱失を伴った中脳と橋被蓋の萎縮を認める。視床下核の萎縮・褐色調が目立ち、これに様々な程度の淡蒼球内節の萎縮が加わる。小脳歯状核と歯状核門の褐色調を認める。大脳皮質では、前頭側頭葉領域の萎縮を呈し、前帯状回と前頭弁蓋の萎縮は放射線画像上は必発である。組織学的には、肉眼的に萎縮や色素脱失・褐色調が認められた部位に一致して、神経細胞脱落とグリオシスを認め、神経細胞とグリア細胞内のタウ蛋白の異常蓄積を、皮質下構造中心に認める。神経細胞では、タウ蛋白は特徴的な球状の外見を呈する神経原線維変化を形成する(globose tangle)

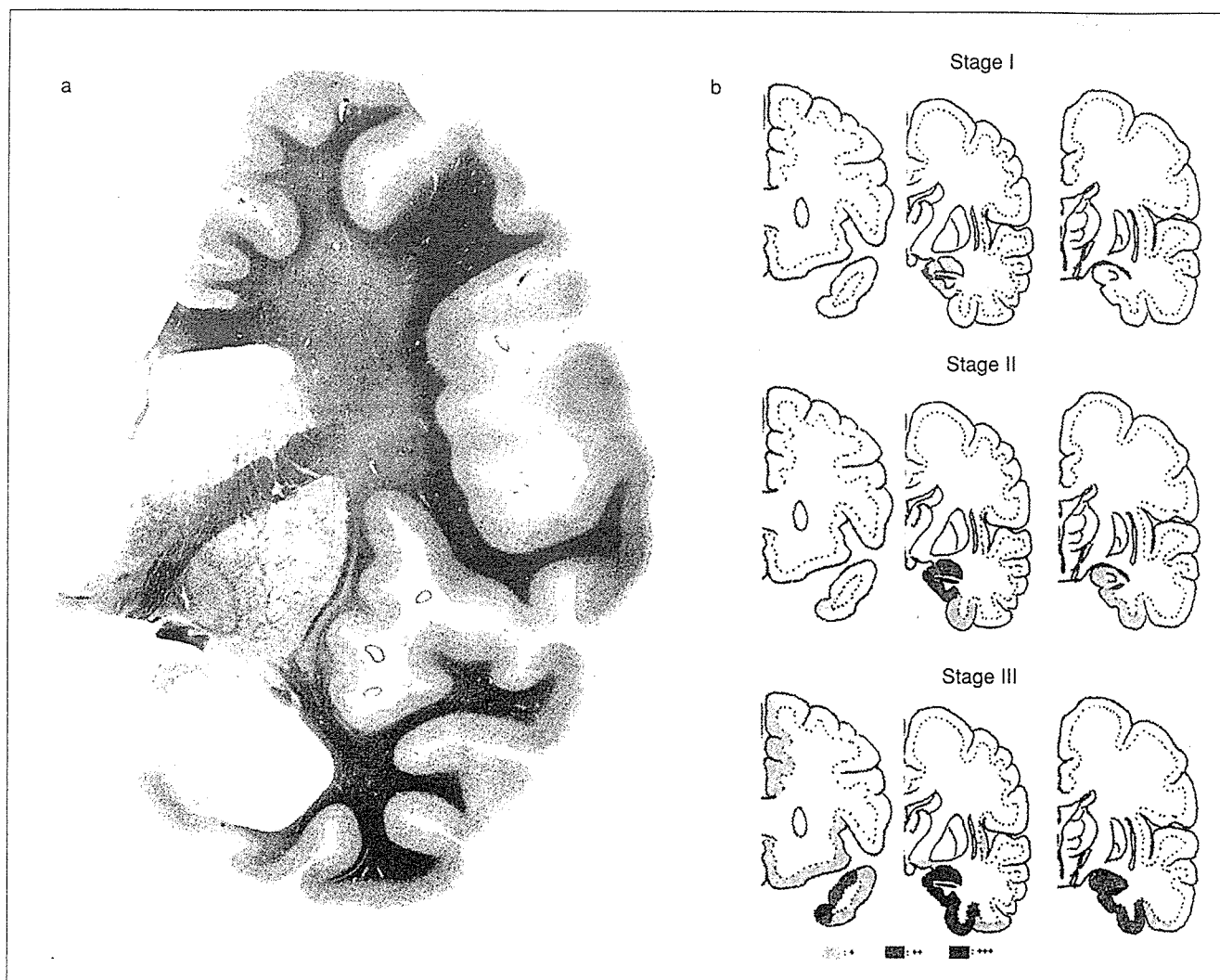


図3 嗜銀顆粒性認知症

a: セミマクロ像。迂回回を含む，扁桃核から側頭葉移行部の萎縮が目立つ。b: 当施設で提案した嗜銀顆粒のステージ。Stage IIIまで拡がると高率に，それ単独の病変で認知症をきたす。

(図1c)。この疾患で変性部位に一致して見られる tuft-shaped astrocytes は，疾患特異性が極めて高い(図1d)。オリゴデンドログリアにおけるタウ蛋白の蓄積は，coiled body として知られ，PSPでも起こるが特異性は低い。黒質では，神経細胞の脱落は，メラニン色素貪食(melanophagia)の存在によって証明される。残存する黒質の神経細胞には，好塩基性の球状の神経原線維変化を時に認める。

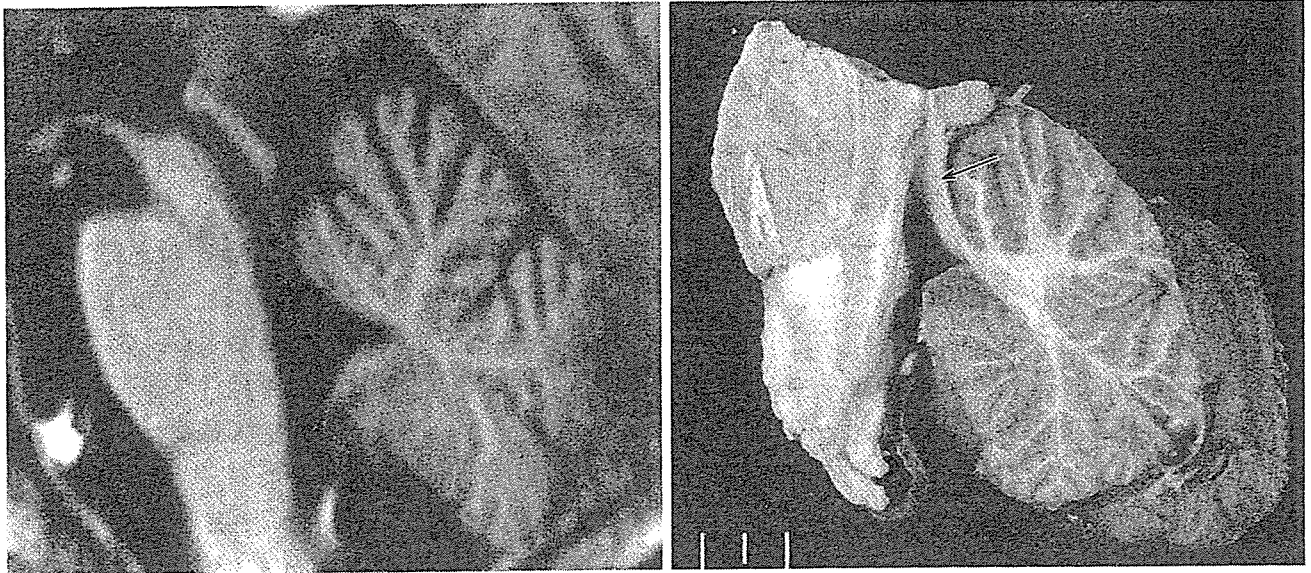
黒質，淡蒼球(内節優位)，視床下核は常に障害されるが，程度は様々である。上丘，視蓋前野，中脳水道周囲灰白質，中脳・橋の網様体の障害も強く，画像所見で見られる中脳と橋の被蓋の萎縮(図4)の原因となる。橋核，延髄網様体，下オリブ核，線条体，視床にも病変を認める。Tuft

shaped astrocytes と NFT は，大脳の運動野や運動前野においてもしばしば認められるが，他の皮質領域は比較的保たれる。

遺伝学的観点からは，一般人口の中で，タウ遺伝子のハプロタイプ H1, H2 が存在し，欧米では H1 が人口の 78% を占めるが，PSP 症例ではその頻度は 94% にも達すると報告された。しかし，一般日本人では H1 ハプロタイプがほぼ 100% であり，PSP 発症頻度が日本人では高い可能性が推定されている。

#### 4) 大脳皮質基底核変性症

大脳皮質基底核変性症(CBD)は，当初，大脳皮質，基底核，黒質，歯状核の変性を認める臨床病理学的概念として提唱された。その後，神経細胞のみならず，広範なグリア細胞のタウ蛋白の蓄



a|b

図4 進行性核上性麻痺の脳幹被蓋部の萎縮

a: MRI T1強調画像, 矢状断. 脳幹被蓋部の萎縮に伴い, 「皇帝ペンギンサイン」を認める. b: 中脳・橋境界部以下の脳幹・小脳の正中矢状断. 被蓋部の萎縮と上小脳脚の萎縮(矢印)を認める.

積によって特徴付けられることが明らかとなった。

臨床的に、患者は筋固縮と巧緻性障害を呈する。特徴的所見として、左右差を伴う進行性の失行と、「他人の手徴候」（肢が自分の随意的な制御によらずに動いてしまい、患者はしばしば罹患した肢が自分ものではないように感じる現象）が挙げられる。運動野・補足運動野の障害による、歩行失行も観察される。進行性失語や、前頭側頭型認知症で発症する例もある。

肉眼的に、大脳皮質の非対称的な萎縮を認め、Roland溝周辺に最も目立つとされてきたが、これは運動障害を主体とする群が、当初報告された結果である。前頭側頭型認知症として、ピック病のII型として報告されてきた症例の大部分も本疾患であり、この場合、萎縮は前頭葉円蓋部に強調される。また、進行性失語と報告された症例では、前頭弁蓋部の萎縮が目立つ。黒質では色素脱失を一般に認める。基底核の萎縮を認めることがあるが、淡蒼球の内節と外節の優位性は、報告により異なる。組織学的に、大脳皮質では神経細胞脱落とグリオースに加え、ニッスル小体を失った腫大した無彩色の神経細胞が存在することが特徴とされる（腫大神経細胞、あるいは achromasia）。皮質下構造であるが、achromasiaは前障には必発である。皮質直下白質は高度に障害され、特に

中心前回付近では、皮質・髄質境界が不鮮明になることがある。黒質では、神経細胞脱落とグリオースに加え、残存する黒質神経細胞に、塩基性の封入体を認め、タウ免疫染色以前の時代に、corticobasal inclusionと呼ばれたこともある。抗タウ蛋白抗体免疫染色は、腫大神経細胞を含む多くの神経細胞の陽性所見を描出する。また、グリア細胞の病理変化として、多数の thread が、灰白質のみならず、白質にも観察される。灰白質では、astrocytic plaque と名付けられた、診断的意義を有する構造(図1e)を認める。

PSP, CBDなどの孤発性タウオパチーと、タウ遺伝子変異を伴う、17番染色体に連鎖した、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia with parkinsonism, linked to chromosome 17; FTDP 17)中、4リピートタウの蓄積を示す症例群との間には、臨床・形態病理学的なオーバーラップに加え、分子病理学的オーバーラップが存在する可能性がある。

##### 5) ピック病

アルツハイマー病が、記憶障害を主体とし、構成失行などの頭頂葉症状を主体とする後方型認知症とされてきたのに対し、脱抑制、性格変化を主体とする前頭側頭型認知症の代表として、この名称はこれまで使用されてきた。しかし、現在は、3リピートタウ蓄積からなるピック球を伴うもの

に限定してこの名称を使用することが、少なくとも神経科学者の間では一般的となっている。ピック病は大部分が50~60歳の初老期に発症し、孤発性で、前頭葉と側頭葉の障害が、病変部位の強弱により加わる。Pickの最初の報告は、言語障害に着目したものであり、その症例にAlzheimerがピック嗜銀球を初めて記載したという、歴史を持つ。

神経病理では、肉眼的に大脳萎縮はいわゆる葉性をとる。前頭・側頭葉型が最も多いが、前頭葉型、側頭葉型、稀に縁上回・角回に限局する頭頂葉型の報告もある。Pickの最初の報告例は、左優位の前頭弁蓋部の萎縮を伴う、進行性運動性失語例であった。萎縮はしばしば上側頭回の後ろ2/3を回避し、このため感覚型の失語の出現は稀である。海馬固有域は原則として保たれるが、海馬支脚の強い変性による記憶障害をきたす症例もある。頭頂葉皮質においては、上頭頂小葉は保たれるが、縁上回・角回は、進行例では障害される。後頭葉は、原則として保たれる。前頭側頭葉の前方の側脳室拡大は高度であり、皮質とともに、白質が強く障害されること、尾状核頭部・扁桃核が強く萎縮することが原因である。組織所見では、大脳皮質病変としては、高度な神経細胞脱落、強いアストログリオシスがあり、皮質の粗鬆化あるいは海綿状変性を伴い、層構造が不明瞭となること、特徴とされる。この疾患の診断的特徴はピック球の存在である。ピック球はHE染色でも確認可能な円形の均質の小体として現れる細胞質内封入体である。免疫組織化学的研究ではこれらの封入体がADやCBD、PSPで見られるものと生化学的に区別されるタウ蛋白を含むことが示される(図1h)。ピック病は強い嗜銀性を持ち適切な銀染色を用いると良く検出される(図1g)。ピック球は、病変から免れる歯状核の顆粒細胞が必発部位である、細胞外ピック球の記載には極めて乏しく、細胞死と関連するNFTと異なり、むしろ細胞の防御的機能による凝集体形成の可能性がある。また、ピック病では、病変のやや軽い部分に腫大神経細胞(“ピック細胞”)を認め、軸索流が障害されたときに認められる、中心色素融解と共通した形態を示す。

### 3. 広義のタウオパチー：②二次性

明らかに別の蓄積物、遺伝的背景を持つ疾患や、炎症・外傷・梗塞などにより、タウオパチーが惹起されたと考えられるものを操作的に本稿ではこのように命名する。

最も頻度が高いのはアルツハイマー病である。これは $\beta$ アミロイドの沈着を伴うが、他稿に詳述されているので本稿では省略する。タウ以外の遺伝子異常をもつ疾患としては、筋強直性ジストロフィー、Niemann-Pick病C型、Hallervorden-Spatz症候群、福山型筋ジストロフィーなどが知られている。また炎症、外傷後では、亜急性硬化性全脳炎、脳炎後パーキンソニズム、ボクサー認知症などが有名である。これらの疾患では、それぞれの病態のより下流に、タウのリン酸化、神経原線維変化形成による神経細胞死があると考えられるが、タウの異常リン酸化とその蓄積のメカニズムを解明するうえでは、貴重な疾患群をなす。

## ▶ 老化とタウオパチー

筆者は、高齢者対象の急性期総合病院の連続剖検例の検索を続けている。その中で、高齢者では認知機能障害のなかで、タウオパチーの占める割合が高いことを示してきた。例えば、最近例545例、男性324例、女性221例、48~104歳の検討結果を以下に示す。認知機能が評価できた症例は486例(89%)、認知症は228例(42%)、軽度認知機能障害の症例は57例(10%)であった。認知症の原因としておおまかに血管障害性は32%で、タウオパチーの代表であるアルツハイマー病を含む変性型は60%に及んだ。変性型の内容をみると、合併例をのべ人数として換算すると、ADは45%、レヴィー小体病は25%、純粋型タウオパチーである嗜銀顆粒性認知症が16%を占め、NFTD、PSPを含めると、純粋型のタウオパチーは31%にのぼり、ADに次ぐ頻度となる。さらに軽度認知障害をきたしている群ではADは19%、レヴィー小体病は9%と比較的少ない一方、純粋型のタウオパチーは57%を占める。これらの結果は、高齢者に見られるタウオパチーは、頻度が高いが、臨床的重症度が軽く、進行速

度が遅いためと思われる。いわゆる「歳だから仕方がない」とみなされてきた高齢者の、形態的基盤をなす可能性が考えられる。アミロイドβ蛋白蓄積を伴う、アルツハイマー病との鑑別には、最近開発されつつある、アミロイドβ蛋白のPETが有用である可能性がある。

## ▶ おわりに

タウオパチーについて、臨床症状、病理所見、遺伝子発現との関連について述べた。タウオパチーがどのように神経細胞死を招くかは、依然不明である。しかし、タウオパチーを正確に臨床診断し、タウの異常蓄積を防御する治療の開発、臨床的至適介入法を選択するためには、臨床症状、経時的な画像(形態および機能画像)所見、髄液・血清バイオマーカーの開発とデータの蓄積と、それをふまえた最終病理診断の積み重ねが必要であることを強調し、結びとしたい。

### 文 献

- 1) Ihara Y, Nukina N, Miura R, et al: Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem* 99: 1807-1810, 1986
- 2) Spillantini MG, Goedert M, Crowther RA, et al: Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4113-4118, 1997
- 3) 羽賀千恵, 池田研二: ガリアス・ブランク法とメセナミン銀法. *臨床検査* 41: 1545-1548, 1997
- 4) Togo T, Sahara N, Yen SH, et al: Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 547-556, 2002
- 5) Jellinger KA, Bancher C: Senile dementia with

- tangles (tangle predominant form of senile dementia). *Brain Pathol* 8: 367-376, 1998
- 6) Reed LA, Grabowski TJ, Schmidt ML, et al: Autosomal dominant dementia with widespread neurofibrillary tangles. *Ann Neurol* 42: 564-572, 1997
  - 7) 村山繁雄, 石原健司, 佐藤進, 他: 特異なτ陽性構造物を認めた, パーキンソン症状を伴う家族性前頭側頭葉型痴呆. *Neuropathology* 19(S): 94, 1999
  - 8) de Silva R, Lashley T, Strand C, et al: An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 111: 329-340, 2006
  - 9) Saito Y, Geyer A, Sasaki R, et al: Early-onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation. *Neurology* 58: 811-813, 2002
  - 10) Braak H, Braak E: Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 76: 124-127, 1987
  - 11) Tolnay M, Spillantini MG, Goedert M, et al: Argyrophilic grain disease: widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta Neuropathol (Berl)* 93: 477-484, 1997
  - 12) Braak H, Braak E: Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *J Neural Transm* 105: 801-819, 1998
  - 13) Saito Y, Yamazaki M, Kanazawa I, et al: Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* 196: 71-75, 2002
  - 14) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, et al: Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 789-796, 2002
  - 15) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al: Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63: 911-918, 2004

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 今日の治療指針 2006年版

## 私はこう治療している

総編集 山口 徹・北原光夫・福井次矢

デスク判 ●B5 頁1848 2006年  
定価19,950円(本体19,000円+税5%)  
[ISBN4-260-00100-0]

ポケット判 ●B6 頁1848 2006年  
定価15,750円(本体15,000円+税5%)  
[ISBN4-260-00101-9]

全診療科1,101項目を1,071名の専門医が執筆(項目数、執筆者数ともに過去最多)。日本の保険診療に沿った現時点における最新・最高の治療法を解説した実務書。



# 老化と認知症の臨床・画像・病理連関 (動的神経病理)による解明 —ブレインバンクプロジェクト

村山繁雄<sup>1)</sup>/齊藤祐子<sup>2)</sup>

**[SUMMARY]** 高齢者ブレインバンクプロジェクトは、老化に伴う、運動・認知機能障害の克服を目指した在宅高齢者支援総合救急病院と、併設研究所の共同事業である。死体解剖保存法18条と、病院剖検承諾書を法的基盤とし、「篤志に基づくものは公的ドメインに属し、公共の福祉に貢献しなければならない」という、ブレインバンクの国際共通理念に基づき運用されている。資源の蓄積・管理・研究(共同研究)と連動し、高齢者の前方視的縦断研究、最新の手法を用いた後方視的神経病理学研究を続行中で、動的神経病理(臨床・画像・病理連関)は、研究の核をなす方法論である。〔臨床検査 50:1085-1089, 2006〕

**[KEYWORDS]** アルツハイマー病, パーキンソン病, タウオパチー

## ▶ 高齢者ブレインバンクの創設

認知症は、原則として、ヒトでしか観察されない。したがって、認知症疾患の原因を追求した研究成果は、ヒト脳を用いて最終確認を行う必要がある。超低温槽が開発された1970年代より、欧米においては、疾患脳とコントロール脳の、病理組織標本と凍結標本を、保存・管理・提供するブレインバンクが、脳研究のインフラストラクチャーとして必須のものとして、整備されてきた。患者ないし介護者の生前同意を前提とし、患者団体が推進しているものに、英国パーキンソン病協会ブレインバンク(<http://www.parkinsonstissuebank.org.uk/>)、研究者が主導であるものに、

オーストラリアプリンスオブウェールズ医学研究所血液・脳組織リゾース(パーキンソン病と、前頭・側頭型認知症が中心)(<http://www.pow-mri.edu.au/TRC.htm>)がある。また研究者主導で、本人同意を前提とせず、事後の遺族同意での正当化を法律で行っているものに、シドニー大学内ニューサウスウェールズ組織リゾースセンター(アルコール依存症で有名)(<http://www.pathology.usyd.edu.au/trc.htm>)がある。

わが国において、公的なブレインバンクはこれまで存在せず、日本の認知症研究者の多くは、欧米のブレインバンクに依存し、研究を行ってきた。しかし人種差の問題、日本の中で体制を組まず海外の研究資源を使用することへの非難に加え、最近ではバンク側が知的所有権を主張する状況となったため、国内での整備が急務であった。

東京都老人医療センター(以下センター)と、老人総合研究所(以下研究所)は、1972年の研究所開設以来、相互協力体制をとっており、センター剖検例の神経病理学的診断は、研究所神経病理部門が診断の責任を負い、標本およびブロックの保管・管理を行ってきた。わが国の死体解剖保存法は、ご遺族の同意の下に、剖検標本を、教育・研究に用いることが記述されており、欧米のブレインバンクの哲学、「篤志により提供された資源は公共のドメインに属し、公共の福祉のために用いなければならない」と共通する。われわれは死体解剖保存法と、遺族同意に基づき、上記哲学を共有するかたちで、高齢者ブレインバンクを創設した<sup>1,2)</sup>。

1) MURAYAMA Shigeo 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

2) SAITO Yuko 東京都老人医療センター剖検病理科/東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

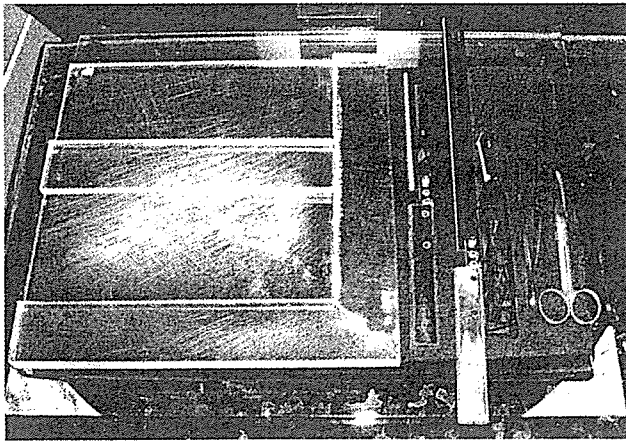


図1 新鮮脳割断器具

プラスチック板を組み合わせた7mmのまな板と、フェザーの長刃、短刃、大型メス、はさみ、耳鼻科用切歯と鈎付ピンセットが必要である。

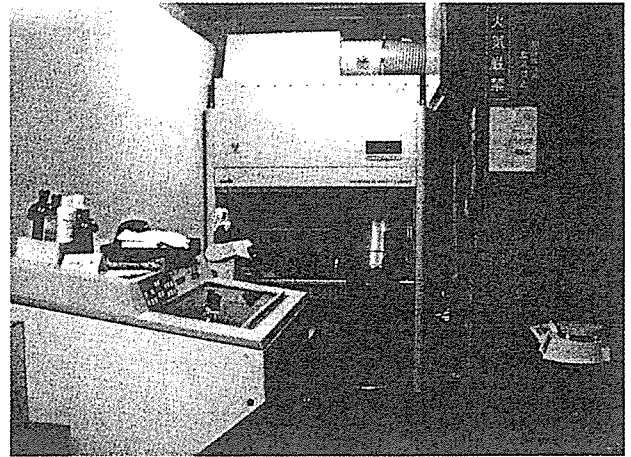


図2 ブレインバンクルーム

P2に対応し、バイオハザードエリアに指定、脳凍結用安全キャビネット、凍結脳切出用クリオスタット、凍結材料重量測定スケールを備える。操作は基本的に、ディスプレイの手術衣を着用し行う。

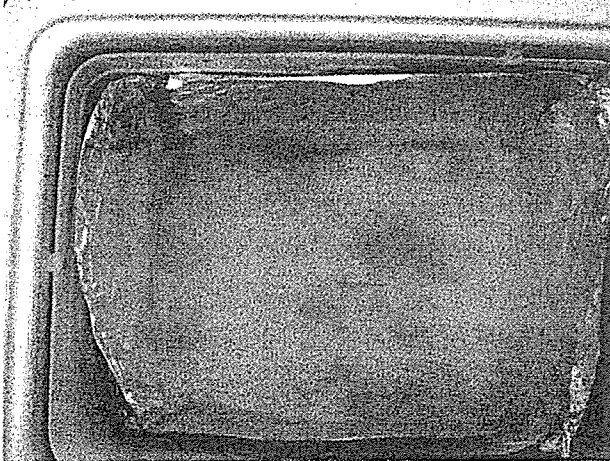
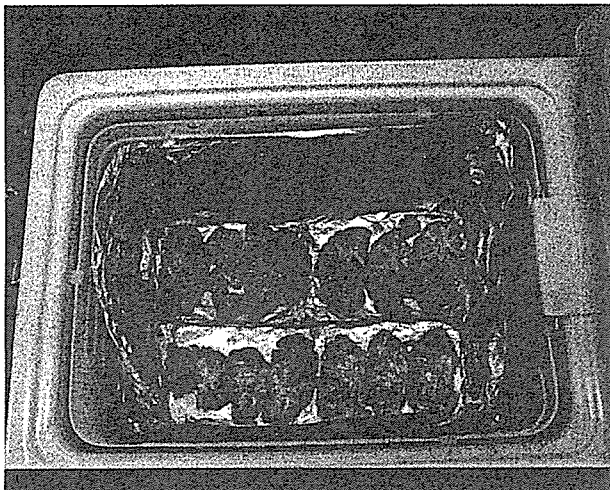


図3 脳迅速凍結法

a:  $-20^{\circ}\text{C}$ の携帯用冷凍庫に、ドライアイスの板を引き、超低温槽内で冷やした銅板をその上におき、アルミホイルをしき、その上に上記の方法でスライスした脳を並べる。

b: その上に細かく砕いたドライアイスを上に向け、迅速凍結する。この方法で、氷結アーチファクトの出現は極力押さえられ、また液体窒素を用いたときのような亀裂が入らず、安全である。



図4 ブレインバンク凍結資源庫

超低温槽の電源として、全機が最大限活動したとしても耐えられる、電流を確保する必要がある。また、熱量計算を行い、室内を一定の温度に保つよう、空調の整備が必要である。その場合、原則2台を稼働し、1台が故障しても対応できる余裕を持たせる必要がある。超低温槽自体は、故障時の損害を最低限にするため、縦型としては最小タイプを使用し、緊急時のドライアイス10kgが入るスペースを確保しているため、1台での脳の保有数は81例である。1台は予備機として、ドライアイスを貯蔵、緊急時には入れ替えることで対応準備をしている。大規模停電に備え、自己発電装置を持つことが推奨されているが、高齢者ブレインバンクではまだ対応できていない。

## ▶ 高齢者ブレインバンクの運用

開頭剖検全例に神経病理担当医が入り、脳は、椎骨脳底動脈と小脳動脈をはずしたあと、動眼神経の出ている尾側で脳幹を切断。凍結側に正中よりやや寄るかたちでまず脳幹、ついで大脳を半