

検試験を含めていくつかの報告があり、認知機能障害と幻覚、不安、無為、妄想、睡眠障害に有効と報告されている。ガランタミンもまた認知機能の改善をみたしと報告されている。副作用には、腹痛の他に涙液と唾液の分泌過剰や頻尿が挙げられ、錐体外路症状の悪化は少ない。

3. 非定型抗精神病薬

幻覚、妄想などの精神症状には、錐体外路症状の副作用が少ない非定型精神病薬が用いられ、クロザピン、クエチアピン、リスペリドンなどが挙げられる。これらの薬剤は、いずれもごく少量より開始して効果が認められればその用量を維持するが、過敏に反応してパーキンソン症状の悪化や意識障害を呈する可能性があることに注意する必要がある。定型的な抗精神病薬は使用を控えるべきである。

4. 抗うつ薬

PDD と DLB にはうつ症状がみられることが多い。これに対しては SSRI と SNRI が推奨されており、一般的に三環系抗うつ薬や抗コリン薬は避けるべきである。

5. クロナゼパム

REM 睡眠行動障害はレヴィー小体病の初期から認められる。第一選択薬はクロナゼパムで、ごく少量を眠前に投与するとよい。効果が認められなければ漸増するか、少量のクエチアピンを併用する。

(小尾 智一)

文 献

- 1) Cummings JL : Intellectual impairment in Parkinson's disease : clinical, pathologic, and biochemical correlates. J Geriatr Psychiatry Neurol 1 : 24-36, 1988
- 2) 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 : 492-497, 1992
- 3) 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 : 327-333, 1996
- 4) Mindham RH, Ahmed SW, Clough CG : A controlled study of dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 45 : 969-974, 1982
- 5) Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al : Do risk factors for Alzheimer's disease predict dementia in Parkinson's disease ? an exploratory study. Mov Disord 17 : 250-257, 2002
- 6) Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, et al : Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and


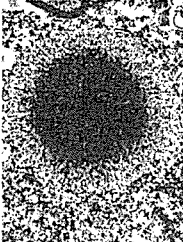
- Alzheimer's disease. *Neurology* 36 : 1179-1185, 1986
- 7) Girotti F, Soliveri P, Carella F, et al : Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51 : 1498-1502, 1988
 - 8) Pillon B, Deweer B, Agid Y, et al : Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 50 : 374-379, 1993
 - 9) Goldenberg G, Wimmer A, Auff E, et al : Impairment of motor planning in patients with Parkinson's disease : evidence from ideomotor apraxia testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 : 1266-1272, 1986
 - 10) Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al : Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology* 32 : 133-137, 1982
 - 11) Stern Y, Langston JW : Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology* 35 : 1506-1509, 1985
 - 12) Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, et al : Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 26 : 47-50, 1989
 - 13) Pillon B, Dubois B, Cusimano G, et al : Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 : 201-206, 1989
 - 14) Gaspar P, Gray F : Dementia in idiopathic Parkinson's disease. a neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 64 : 43-52, 1984
 - 15) Stern Y, Mayeux R, Cote L : Reaction time and vigilance in Parkinson's disease : possible role of altered norepinephrine metabolism. *Arch Neurol* 41 : 1086-1089, 1984
 - 16) Candy JM, Perry RH, Perry EK, et al : Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 59 : 277-289, 1983
 - 17) Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, et al : A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 288 : 213-218, 1983
 - 18) Boller F, Mizutani T, Roessmann U, et al : Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease : clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 7 : 329-335, 1980
 - 19) Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al : New aspects of pathology in Parkinson's disease with concomitant incipient Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 48 : 1-6, 1996
 - 20) Jellinger KA : Morphological substrates of dementia in parkinsonism : critical update. *J Neural Transm Suppl* 51 : 57-82, 1997
 - 21) 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
 - 22) Mattila PM, Roytta M, Torikka H, et al : Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 95 : 576-582, 1998
 - 23) Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, et al : Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment

- in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 100 : 285-290, 2000
- 24) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, 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* 47 : 1113-1124, 1996
 - 25) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al for the Consortium on DLB : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872, 2005
 - 26) Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, et al : Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies : effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 15 : 31-44, 2001
 - 27) Cummings JL, Mega M, Gray K, et al : The neuropsychiatric inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44 : 2308-2314, 1994
 - 28) Harding AJ, Broe GA, Halliday GM : Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 125 : 391-403, 2002
 - 29) Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al : Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 56 : 643-649, 2001
 - 30) Marshall V, Grosset D : Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 18 : 1415-1423, 2003
 - 31) Ishii K, Hosaka K, Mori T, et al : Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med* 18 : 447-451, 2004
 - 32) Yoshita M, Taki J, Yamada M : A clinical role for I-123 MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 583-588, 2001
 - 33) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al : Mutation in α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276 : 2045-2047, 1997
 - 34) Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al : Ala 30 Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 18 : 106-108, 1998
 - 35) Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al : The new mutation, E 46 K, of α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 55 : 164-173, 2004
 - 36) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al : α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302 : 841, 2003
 - 37) Ibanez P, Bonnet A-M, Debarges B, et al : Causal relation between α -synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364 : 1169-1171, 2004
 - 38) 小尾智一 : Duplication of α -synuclein gene (SNCA) を認めた, autosomal dominant Parkinson disease の臨床像. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「パーキンソン病ブレインリゾースの構築」に関する研究, 平成 17 年度総括・分担研究報告書, pp 69-70

- 39) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al : Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* 15 : 1151-1158, 2006
- 40) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al : Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392 : 605-608, 1998
- 41) Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al : Hereditary early onset Parkinson's disease is caused by mutations in PINK 1. *Science* 304 : 1158-1160, 2004
- 42) Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al : Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299 : 256-259, 2003
- 43) Hasegawa K, Kowa H : Autosomal dominant familial Parkinson disease : older onset of age, and good response to levodopa therapy. *Eur Neurol* 38 : 39-43, 1997
- 44) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al : Mutations in LRRK 2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44 : 601-607, 2004
- 45) Giasson BI, Covy JP, Bonini NM, et al : Biochemical and pathological characterization of Lrrk2. *Ann Neurol* 59 : 315-322, 2006
- 46) Ross OA, Toft M, Whittle AJ, et al : Lrrk2 and Lewy body disease. *Ann Neurol* 59 : 388-393, 2006
- 47) Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al : The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 395 : 451-452, 1998
- 48) Le WD, Xu P, Jankovic J, et al : Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet* 33 : 85-89, 2003
- 49) Marx FP, Holzmann C, Strauss KM, et al : Identification and functional characterization of a novel R621C mutation in the synphilin-1 gene in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 12 : 1223-1231, 2003
- 50) Hamilton RL : Lewy bodies in Alzheimer's disease : a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 10 : 378-384, 2000
- 51) Hutchinson M, Fazzini E : Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 : 324-325, 1996

レヴィー小体病変のステージ分類

抗リン酸化 α -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 | 認知症 |
|---|--|---|-----|
|  | 0 陰性 | | |
| | 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. レヴィー小体関連神経変性 + 関連パーキンソン症状なし 関連する認知症なし | B : brain stem T : transitional N : neocortical | N/A |
| | 3. パーキンソン病 認知症記載なし | B : brain stem T : transitional | なし |
| | 4. DLB/PDDT | T : transitional | あり |
| | 5. DLB/PDDN | N : neocortical | あり |

レヴィー小体スコアとの臨床症状を組み合わせた齊藤らの分類。レヴィー小体病変は、パーキンソン症状と認知症というふたつの症状を考慮しなければならないこと、第1回レヴィー小体型認知症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認知症の発症間隔が、1年以内だとレヴィー小体型認知症、1年以上だと認知症を伴うパーキンソン病と呼ぶという、1年ルールが存在するため、さらに複雑になる。左上は、抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体で免疫染色したレヴィー小体。左下はその電顕像。(Saito Y, et al : J Neuropath Exp Neurol, 2004 : 高齢者ブレインバンクホームページより引用)

Pick 病と FTDP-17

本章では、まず前頭側頭型認知症 (FTD) に関して臨床症状を中心に概説し、続いて Pick 病、染色体 17 番に連鎖する前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17; FTDP-17) について、臨床所見、病理所見などを述べる。FTD の臨床症状を述べることは、Pick 病や FTDP-17 の症状を述べることになるので最初にまとめて記載する。これらの疾患に関しては、多数の研究論文・総説・書籍があるので、適宜参照されたいが、それぞれに記載されている著者の立場や考え方から、若干疾患概念が異なり、時に混乱を招いている。ここでは筆者なりの解釈を加えて記載した。

前頭側頭型認知症 (FTD) に関して

Pick 病と FTDP-17 について述べる前に、FTD に関して、その大まかな概念を述べる必要がある。

まず、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) という用語がある。これは、前頭葉あるいは側頭葉前方部 (前方部に限定している点に注意)、または両者に病変が生じ、変性萎縮する状態に使用されていると考えられる。すなわち、FTLD は単一の疾患をさしているわけではない。もともと FTD の診断基準は有名な Lund と Manchester グループにより提唱されたが¹⁾、さらにそれから発展して、FTLD を臨床的に FTD、進行性非流暢性失語、意味性認知症 (semantic dementia) に分類した^{2,3)}。ここで、病理学的概念を加味して、FTD を、frontolobar degeneration type, Pick type, motor neuron disease type に分類した。

一方 FTD を中心とする疾患を広くとらえ、Pick complex という用語も最近使用されている⁴⁾。しかしこの用語も“Pick”の意味を正確にとらえないと誤解を招くおそれがあるし、皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) など疾患単位として確立したものまでが含まれており注意が必要である。いずれにせよ FTD=Pick 病ではないし、Pick 病=Pick complex でもないわけで、症候群と一疾患単位が同列に扱われている限りは、混乱は避け

られない。

ところで、神経変性疾患を分類する際に、神経病理学的診断によらなければならないという立場をとれば、現在の診断基準のように、臨床診断と病理診断が混在した分類は必ずしも使いやすいものではない。そもそも、臨床表現形で疾患を分類しておきながら、最終的に病理学的表現形で、それも限られた種類の疾患に分類してしまう方法には問題がある。FTD の分野は、臨床、病理、分子生物学それぞれにおける分野の研究が急速に進み、新しい疾患概念も増えるので、診断基準は臨床、病理、分子生物学的立場から、それぞれの立場を明確にした分類が今後の研究に役立ち混乱も少ないと思われる。

FTD の臨床

1. 疫 学

FTD は、男女ほぼ同率に発症し、一般に初老期認知症として発症する。発症平均年齢は 45～65 歳で、全経過は 10 年に満たない。若年発症の多くは *tau* 遺伝子をはじめとするなんらかの遺伝子異常を疑うのが一般的であろう。正確な有病率は不明だが、10 万人に対して 3～15 人程度と考えられている³⁾。疾患別では、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD)、レヴィー小体を伴う認知症に続いて、欧米では第 3 位の疾患とされ、メモリークリニック受診患者の 5%程度、全認知症患者の 2～5%程度を占めると考えられている。

2. 臨床症状

特徴的な症状をまとめると、人格変化、失語、脱抑制、口唇傾向、常同的かつ保続的行動、衝動性、判断力の低下、うつ、不安、心気症、無表情、進行性発語低下、常同的な発語、反響言語、保続、無言などがみられる。特に、初期に気づかれる症状は、性格変化が多いとされている。しかし、記憶、計算力、見当識は保たれるとされている。田邊によれば、最も鑑別が重要となる AD との比較で(カッコ内が AD)、Pick 病では、病識は初期より乏しく(初期はある)、言動は本能のおもむくままわが道をいくタイプ(場合わせ、取り繕い)、意味記憶の障害(出来事記憶の障害)、視空間能力が保たれる(障害される)、脳波も比較的正常(初期より徐波)であるとされている⁵⁾。以下に、少し詳しく症状をまとめる。

人格変化のなかで最も顕著な症状は、社会における人間関係の維持が困難となることである。しばしば衝動的になり、脱抑制を呈し、不適切な発語が増えたり、行動をしたりする。自発性の低下、物事に対する興味の低下も認め、最終的には無関心になっていく。爆発的性格や、攻撃的性格を認めることもある。

感情の変化としては、早期から感情の鈍化を認めることがある。共感(シ

ンパシー), 感情的暖かさが欠如し, 感情に奥行きがなく, 無関心となる。また, 基本的な感情である幸福感, 悲しみ, 恐怖, 怒りなどを表出することが困難となる⁶⁾。

遂行機能 (executive function) として, 洞察力, 抽象的思考, 計画力, 問題解決能力も低下する⁶⁾。

強迫様行為もしばしば認められ, 保続的でステレオタイプな行動を呈する。しかし強迫神経症の症状とは異なる。また, 精神病様症状である, 幻覚や妄想を呈することは少ないとされている⁶⁾。

FTD では両側の側頭葉前方, 扁桃体が障害されうる。したがって, 特に側頭葉が強く障害されるケースでは, 失語症の進行や Klüver-Bucy 症候群を認めることがある。Klüver-Bucy 症候群の症状はよく知られたように, 感情の停止, 口唇傾向, 嗜好の変化, 失認, 性欲の変化などを, さまざまな組み合わせで認めうるが, 口唇傾向, 嗜好の変化などが多いとされている⁷⁾。

診断基準も提唱され, FTD を扱った論文, 書籍も増えてはいるが, 実際には臨床診断に戸惑うことや, AD と診断されたりすることがある。筆者の経験した症例で極端な例として, 臨床的に FTD (特に初老期であったことからタウオパチーが疑われていた) と診断され剖検になった症例で, 両側尾状核の脳梗塞であったことがある。したがって, 以下に述べる画像診断は必須の検査である。

FTD の画像診断

画像診断で最も重要な地位を占めるのは, 現在のところは MRI になる。しかし, MRI が施行できない施設でも CT は施行したい。

典型的には, いわゆるナイフエッジ (knife edge) 様といわれる, 前頭葉, 側頭葉前半部の萎縮が, T1, T2, FLAIR などにより確認できる。古典的な Pick 病では, 側脳室下角の拡大, 前角の拡大が顕著になる。前頭・側頭葉の萎縮が頭頂・後頭葉に対して, 明瞭になってくるのは, ある程度罹病期間を経てからである。すなわち, 病初期では画像の異常は目立たない。FTD は病理学的程度の差はあれ, 大脳深部白質の病変を伴うことがあり, グリオシスを伴う。MRI でその深部白質は, おそらくはグリオシスを反映して, FLAIR 画像で高信号病変になることがある⁸⁾ (図 1)。また, 脳表撮影では, 前頭側頭葉の萎縮を視覚的にみることができ。一部の FTD では, パーキンソン症状をきたすことがあり, 他のパーキンソン症状をきたす疾患 (multiple system atrophy など) との鑑別のため, T2* による基底核の鉄沈着を検討する必要もあろう。Neary らによる画像診断基準では, 両側の前頭側頭葉の萎縮は FTD の診断に重要であるが, それらの所見がない時に FTD の診断を除外できないとしている。このことは画像診断だけで正確な診断に行き着く



図 1 Pick 病（病理学的に確認された）の頭部 MRI（A：T1WI，B：FLAIR）
前頭葉，側頭葉前半部の萎縮，脳室拡大が著明で，FLAIR では深部白質
の高信号を認め，グリオーススを反映した所見が考えられる。

ことの困難さを示している²⁾。Galton らは，側頭葉の萎縮を，前方，内側，外側に分けて，半定量的スケールを用いて検討している⁹⁾。MR spectroscopy (MRS) では，萎縮部位において，神経細胞や軸索の減少を反映した N-acetylaspartate の減少，グリオーススを反映した myo-inositol の上昇が指摘されているが，疾患特異性があるわけではない。一部では lactate の上昇を認めたとする報告もある。核医学では，PET で前頭葉の代謝低下，HMPAO-SPECT では，MRI 画像で萎縮を認める前に，前頭葉内側面で血流低下を認める可能性がある。また，頭頂葉と後頭葉で血流が保たれることは，AD との鑑別になる。ただし，前頭葉の血流低下は FTD に特異的ではなく，統合失調症，うつ，HIV 脳症，クロイツフェルト・ヤコブ病，AD などでも認められることがある^{8,10)}。

Pick 病

1. 歴 史

Pick 病は，1892 年に Arnold Pick により記載され，失語を呈した症例として報告された。しかし当時は，肉眼的解剖所見だけであり，顕微鏡的検索はされなかった。その後，Alzheimer は組織学的検索により，Pick 病には，嗜銀性の細胞質内封入体が存在することを報告し，Onari (大成) と Spatz により，Pick 病としての名前が与えられた¹¹⁻¹⁴⁾。疾患概念の変遷などのために，Pick 病の定義が人により異なることがしばしばある¹⁵⁾。Constantinidis らは，Pick 病を，臨床的にいわゆる FTD を呈し，Pick 球と chromatolytic

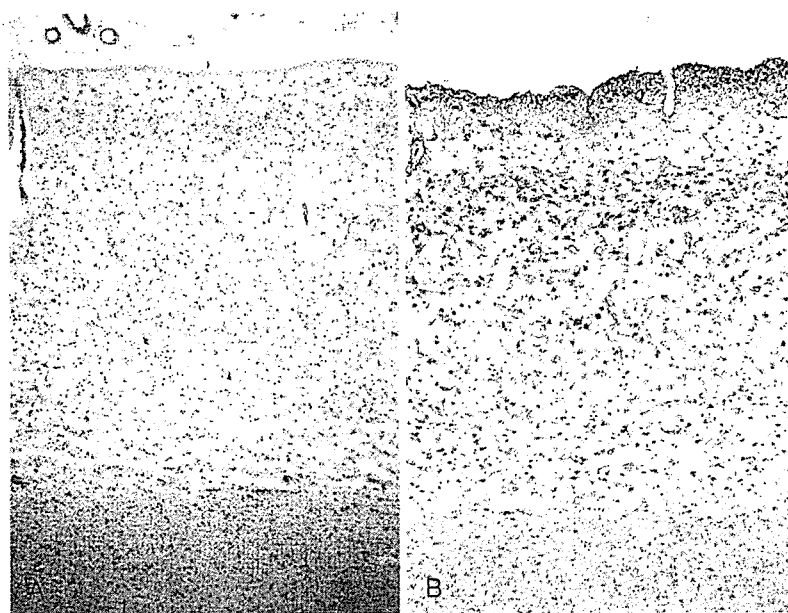


図 2 Pick 病の脳皮質では、神経細胞脱落とグリオシスが著明である。GFAP 陽性のアストロサイトが増加している。(A: HE 染色, B: GFAP 染色)

neuron を有するもの (A 型), 皮質症状と錐体外路症状を認め, chromatolytic neuron を有するもの (B 型), FTD を呈し Pick 球, chromatolytic neuron とともに欠くもの (C 型) に分類した。現在では A 型が古典的 Pick 病, B 型が CBD¹⁶⁾, C 型の大部分は, 運動ニューロン疾患型ユビキチン陽性封入体を伴う FTD である (FTD-U) ことが明らかとなりつつある。さらに最近, このうち 17 番染色体に連鎖する家族例は, *progranulin* 遺伝子変異を持つことが明らかになった (Nature online)。本章では Pick 病は, A 型のみ限定する。

2. Pick 病の神経病理^{13,16-20)}

肉眼所見では, 画像診断の所見を反映した, 前頭葉, 側頭葉前方部を中心とする著明な萎縮を認める。進行した状態では, 脳重量は 700~800 g 程度となる。側頭葉後半部, 中心前回, 中心後回, 後頭葉は一般に萎縮を認めないか, あっても軽度である。皮質の萎縮は対称性であることが一般的であるが, しばしば非対称的である。剖面では, 皮質リボンは著明にその幅を減じ, 皮髄境界が不明瞭となる。大脳深部白質は, その容積を減じ, 軟化することがある。側脳室下角, 前角は開大する。線条体, 淡蒼球, 黒質も変性することがあるが, 臨床的にパーキンソン症状を認めることは少ないとされている。

顕微鏡的所見として, 変性所見の強い部位では, 皮質錐体細胞は消失し, グリオシスが著明となる (図 2)。皮質はいわゆる海綿状変性をきたすが, 終末期の虚血状態を反映する部分もあるので注意を要する。最も特徴的な所見は, 皮質上層に多いとされる球系の封入体である Pick 球 (Pick 嗜銀球)

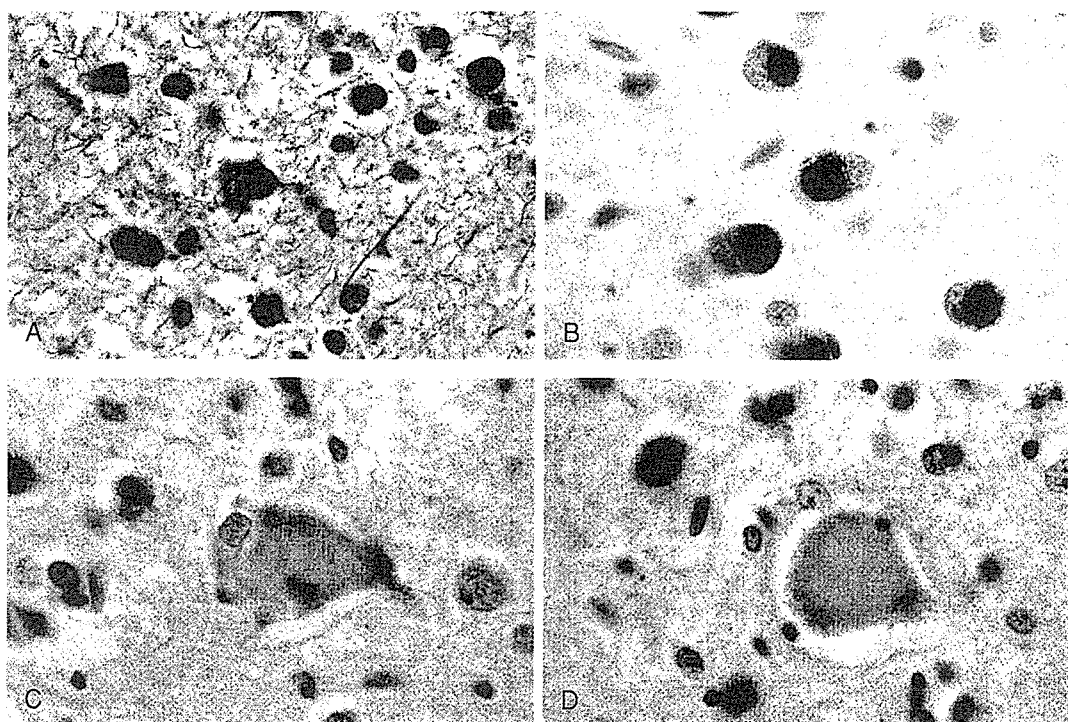


図 3 Pick 球 (A, B) と Pick cell (C, D)
(A : Bodian 染色, B-D : リン酸化タウ AT 8 染色)

と、皮質中層から下層に比較的多くみられる Pick cell (別名として、balooned, swollen, achromatic, chromatolytic neuron などと呼ばれるが、一部名称が他の疾患との関連で紛らわしい)の存在が重要である(図 3)。Pick 球は円形で、辺縁が比較的明瞭な嗜銀性を有する封入体で通常の銀染色である Bodian 染色, Bielschowsky 染色で確認できる。近年好んで用いられる Gallyas-Braak 染色では、Pick 球は描出されない。Pick 球を構成するものはリン酸化されたタウ蛋白であり、タウ蛋白に対する抗体を用いた免疫染色で明瞭に描出できる。Pick 球の分布は、萎縮の強い大脳皮質に加え、海馬錐体細胞、海馬歯状回、島回、扁桃核、基底核に認められる。マイネルト基底核の病変は、一般に軽度であるとされている。脳幹病変も軽度であることが多いが、橋青斑核には Pick 球を認めることがよく知られていて、しばしば 1 つの神経細胞に多発する。その他、縫線核、橋核、網様体核に認める。しかし、Pick 球の分布が、通常考えられる範囲を超えて多数出現している時には、FTDP-17 に分類される *tau* 遺伝子の変異の有無は検討する必要がある。Pick cell は、HE 染色で、通常より大きい細胞質で淡い桃色を呈し、Nissl 小体が目立たない。時に細胞質に空胞を認めることもある。Bodian 染色, Bielschowsky 染色では弱く染色されるだけであり、タウ免疫染色でも弱く陽性を呈するのみである²¹⁾。Pick cell に関しては、リン酸化ニューロフィラメントに体する抗体を用いた免疫染色が、最も強く陽性になる。Pick cell がタウ免

疫染色で陽性になることから、Pick cell が Pick 球の前駆状態であるとする考え方もあるが、明らかではない。

神経細胞脱落が著しい皮質およびその白質には、著明なグリオシスを認めるのが通例で、GFAP 免疫染色で陽性を呈する。また、アストロサイトやオリゴデンドログリアにもタウ免疫染色で陽性の構造物を認めることがある²²⁻²⁴。その程度は症例による差があり、ほとんど目立たない症例から、Pick 球を凌駕する程度に出現するケースもあり、その際は常に *tau* 遺伝子の異常がないかを念頭におく必要がある。Pick 球を構成するタウ蛋白は、生化学的検討、免疫組織化学的検討から、主にエクソン 10 のない 3 リPEAT タウから構成されていることが判明している^{25,26}。また AD に見られる神経原線維変化を構成するタウ蛋白とはリン酸化部位が異なる。他のタウオパチーたとえば CBD で、4 リPEAT タウから構成される Pick 球類似構造が認められ、古典的な手法による形態学的検討では、古典的な Pick 病における Pick 球との区別は難しいが、免疫染色や生化学的手法、遺伝子学的検査から、区別可能である。また Gallyas-Braak 染色では通常の Pick 球は染色されないので、もし染色される場合は、*tau* 遺伝子の異常を検索する必要がある。Pick 球の詳細な電子顕微鏡による検討では、Pick 球を構成するフィラメントは 15-nm straight filaments と paired twisted filaments からなるとされている²¹。

Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)

1. 歴史

1994 年に常染色体優性遺伝性の frontotemporal dementia with parkinsonism (FTDP) が染色体 17 q 21-22 に連鎖していることが発見された²⁷。その後、いくつかの FTD 家系でも同一の部位に連鎖していることが発見され、FTDP-17 という用語が導入された。その後 1998 年に、FTDP-17 は microtubule associated protein tau (MAPT) の遺伝子 (*tau* gene) の変異で生じることが発見された²⁸⁻³⁰。現在までに約 30 程度の *tau* 遺伝子異常が発見され (図 4)、病理学的にもリン酸化されたタウ蛋白の過剰な蓄積が、神経細胞やグリア細胞に見いだされている。しかし、すべての遺伝性 FTD が、*tau* 遺伝子の変異を認めるわけではなく、先述したように FTDP-17 で非タウオパチー群の大部分は *progranulin* 遺伝子変異、FTD-3 (第 3 番染色体に連鎖) は endosomal ESCR III-complex subunit CHMP 2B の遺伝子変異であり、FTD-9 (第 9 番染色体に連鎖) の原因遺伝子はまだ同定されていない。

II. 各論

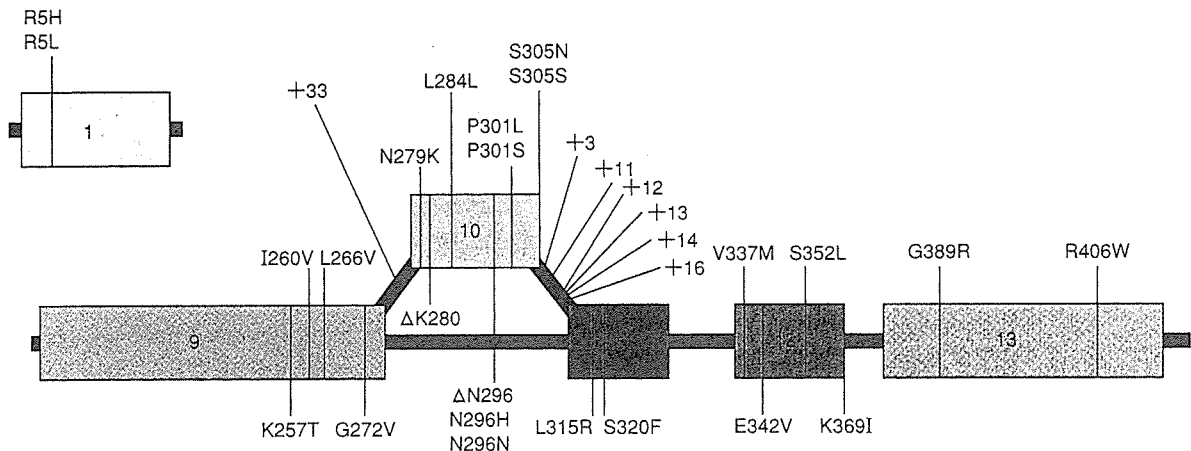


図 4 現在までに知られている、FTDP-17に関連した tau 遺伝子の変異部位
それぞれの箱は tau 遺伝子のエクソンを表す。図ではエクソン 2 から 8 は tau 遺伝子変異が発見されていないので省略。

2. 発症メカニズム

現在わかっている範囲では、tau 遺伝子は 16 のエクソンより構成され、ヒト中枢神経系ではエクソン 1 から 13 まで (4 a, 6, 8 は中枢神経系には発現しない) が発現し、特にエクソン 2, 3 および 10 が含まれるかどうかによって、6 種類のアイソフォームがある。エクソン 9, 10, 11, 12 に、microtubule binding ドメインがあるが、エクソン 10 が発現しない場合はその部位は 3 つしか含まれず、エクソン 10 が含まれる場合は 4 つ含まれることになる。それぞれを 3 リPEAT タウ、4 リPEAT タウと呼ぶ。正常の成人脳では、3 リPEAT タウ、4 リPEAT タウの割合はほぼ等しい。タウ蛋白の機能は microtubule に結合して、安定化させることにありとされ、タウ蛋白のリン酸化はその機能調節に重要な役割を果たしている。Tau 遺伝子変異により、神経変性疾患が発症するメカニズムは明らかになっているとは言えないが、おそらく、tau 遺伝子の変異により、タウ蛋白が microtubule と結合する能力が低下することにより軸索輸送などが障害される可能性がある。AD におけるタウ凝集では一般に 6 つのアイソフォームからなる線維性凝集を神経細胞に生じる。一方、イントロンに変異を有する場合は、多くはエクソン 10 の組み込み率が上昇し、結果として 4 リPEAT タウの発現比率が上昇する。これは 4 リPEAT タウの単純な発現過剰と考えられる。いずれにしても tau 遺伝子の変異はタウ蛋白の過剰産生をきたし、結果的にタウ蛋白が細胞質に蓄積する。さらに徐々にリン酸化され、不溶性の線維性凝集となっていくと考えられる³¹⁾。

3. FTDP-17 の臨床

臨床的表現形は孤発性の FTD と大きく変わることはない。しかしながら、臨床的に進行性核上性麻痺が疑われた症例、CBD が疑われた症例、病理学的

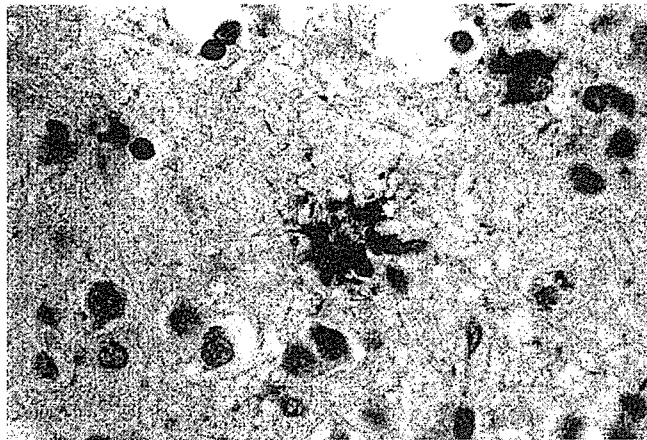


図 5 FTDP-17 ; P301L tau 遺伝子変異
 アストロサイト内へのタウ蓄積も認める。(リン酸化タウ AT8 染色)

に progressive subcortical gliosis と報告された症例, pallido-nigro-luysian atrophy などがある^{3,32-38}。精神発達遅滞も報告されている³⁹。さらに同一の家系内でも異なる臨床表現形を認めることもある⁴⁰。したがって, FTD を疑わせる発端者の家系にパーキンソン症状や原因不明の認知症などが存在する場合は, たとえその表現形が発端者と異なっても, FTDP-17 を含めた遺伝性疾患を考慮するべきである。

4. FTDP-17 の神経病理

FTDP-17 の神経病理所見は多彩であり, 神経細胞, グリア細胞ともに過剰にリン酸化されたタウ蛋白が不溶性の線維性凝集となって蓄積する。紙面の都合上, 本稿では概説にとどめる。例外は存在するが, tau 遺伝子の変異部位により, いくつかのパターンが存在する³⁴。エクソン 10 のスプライシングを増強するイントロンの変異や一部のエクソンでの変異は, 超微形態的には 4 リピートタウのみからなる wide twisted ribbon からなるフィラメントが蓄積する。それらは神経細胞, グリア細胞の両者に蓄積する。エクソン 10 内の変異である P301L と P301S はエクソン 10 の alternative splicing に影響を与えない。超微形態的には, 4 リピートタウからなる narrow twisted ribbon を構成し, 神経細胞とグリア細胞の両者に出現するが (図 5), グリア細胞のタウ蓄積はエクソン 10 のスプライシングを増強する変異と比較して軽度とされている。その他の coding 領域に存在する変異では, タウの蓄積は主に神経細胞に強調されるが, 例外も多い。V337M と R406W の変異では, AD で認められる paired helical filament を形成することが知られている。K257T, L266V, G272V, L315R, S320F, Q336R, E342V, K369I, G389R では, 組織学的に Pick 球と区別できない形態を持ったタウの蓄積を形成するが, 孤

発例の Pick 病にみられる Pick 球とは、免疫組織学的パターンが異なるとされている²⁶⁾。また蓄積するフィラメントは irregular twisted pattern を呈する^{31,34,41)}。同一の遺伝子変異を有する症例でも、さらには同一家系内でも、臨床表現形だけでなく、病理学的所見も異なることがある。

現在までに、いくつかの異なった *tau* 遺伝子変異が導入された動物モデルが研究され、神経細胞死のメカニズムの研究が進んでいる⁴²⁻⁴⁵⁾。今後、タウ蛋白の異常リン酸化のシステムの解明などが、将来この疾患の治療法開発につながるかもしれない。

(高尾 昌樹・Bernardino Ghetti)

文 献

- 1) The Lund and Manchester groups : Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 416-418, 1994
- 2) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al : Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51 : 1546-1554, 1998
- 3) Neary D, Snowden J, Mann D : Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 4 : 771-780, 2005
- 4) Kertesz A : Pick's complex and FTDP-17. *Mov Disord* 18(suppl 6) : S 57-62, 2003
- 5) 田邊敬貴 : ピック病の症候学. 痴呆の症候学, 東京, 医学書院, 2000, pp 48-65
- 6) Mendez MF, Cummings JL : Frontotemporal dementia and the asymmetric cortical atrophies. Mendez MF, Cummings JL (eds) : *Dementia : a clinical approach*, Philadelphia, Butterworth Heinemann, 2003, pp 179-233
- 7) 池田研二 : Pick 病の臨床像—精神科の立場より—。 *神経内科* 50 : 335-341, 1999
- 8) Valk J, Barkhof F, Scheltens P : *Magnetic resonance in dementia*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2002, pp 62-76
- 9) Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, et al : Temporal lobe rating scale : application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 165-173, 2001
- 10) Provenzale J : Frontotemporal dementia. Osborn AG, et al (ed) : *Diagnostic imaging : brain*, Salt Lake City, Amirsys Inc, 2004, pp I 10 70-73
- 11) 土谷邦秋 : Pick 病の歴史と概念の変遷. *神経内科* 50 : 321-328, 1999
- 12) 鎌田豪介, 天野直二 : Pick 病. *Clin Neurosci* 23 : 283-286, 2005
- 13) Uchihara T, Ikeda K, Tsuchiya K : Pick body disease and Pick syndrome. *Neuropathology* 23 : 318-326, 2003
- 14) Tsuchiya K, Ikeda K : Basal ganglia lesions in 'Pick complex' : a topographic neuropathological study of 19 autopsy cases. *Neuropathology* 22 : 323-336, 2002
- 15) Constantinidis J, Richard J, Tissot R : Pick's disease : histological and

- clinical correlation. *Eur Neurol* 11 : 208-217, 1974
- 16) Dickson DW : Neuropathology of Pick's disease. *Neurology* 56 : S 16-20, 2001
 - 17) Dickson DW : Pick's disease : a modern approach. *Brain Pathol* 8 : 339-354, 1998
 - 18) Tsuchiya K, Ikeda M, Hasegawa K, et al : Distribution of cerebral cortical lesions in Pick's disease with Pick bodies : a clinicopathological study of six autopsy cases showing unusual clinical presentations. *Acta Neuropathol (Berl)* 102 : 553-571, 2001
 - 19) Dickson D : Sporadic tauopathy. Esiri MM, Lee VM, Trojanowski JQ (eds) : *The neuropathology of dementia*, Cambridge, Cambridge University Press, 2004, pp 227-256
 - 20) 有馬邦正 : Pick 病の病理像—Pick 小体を中心に—. *神経内科* 50 : 349-356, 1999
 - 21) Murayama S, Mori H, Ihara Y, et al : Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Ann Neurol* 27 : 394-405, 1990
 - 22) Ishizu H, Kuroda S, Nishinaka T, et al : Glial tangles in Pick's disease. *Neuropathology* 15 : 163-174, 1995
 - 23) 石津秀樹 : ピック病. *Dementia* 10 : 413-422, 1996
 - 24) Takao M, Murrell J, Yamaguchi K, et al : Neuropathologic heterogeneity of Pick's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 64 : 449, 2005
 - 25) Murrell JR, Spillantini MG, Zolo P, et al : Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant pick body-like inclusions and axonal deposits. *J Neuropathol Exp Neurol* 58 : 1207-1226, 1999
 - 26) Ghetti B, Murrell JR, Zolo P, et al : Progress in hereditary tauopathies : a mutation in the Tau gene (G389R) causes a Pick disease-like syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 920 : 52-62, 2000
 - 27) Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, et al : Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 55 : 1159-1165, 1994
 - 28) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al : Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 43 : 815-825, 1998
 - 29) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al : Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393 : 702-705, 1998
 - 30) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al : Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 7737-7741, 1998
 - 31) Goedert M : Tau protein and neurodegeneration. *Semin Cell Dev Biol* 15 : 45-49, 2004
 - 32) Nasreddine ZS, Loginov M, Clark LN, et al : From genotype to phenotype : a clinical pathological, and biochemical investigation of frontotemporal dementia and parkinsonism (FTDP-17) caused by the P301L tau mutation. *Ann Neurol* 45 : 704-715, 1999
 - 33) Mirra SS, Murrell JR, Gearing M, et al : Tau pathology in a family with dementia and a P301L mutation in tau. *J Neuropathol Exp Neurol* 58 : 335-345, 1999
 - 34) Goedert M, Jakes R : Mutations causing neurodegenerative tauopathies.

II. 各 論

- Biochim Biophys Acta 1739 : 240-250, 2005
- 35) Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G, et al : Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in tau. *J Neuropathol Exp Neurol* 58 : 667-677, 1999
 - 36) Tsuboi Y, Baker M, Hutton ML, et al : Clinical and genetic studies of families with the tau N279K mutation (FTDP-17). *Neurology* 59 : 1791-1793, 2002
 - 37) Yasuda M, Kawamata T, Komure O, et al : A mutation in the microtubule-associated protein tau in pallido-nigro-luysian degeneration. *Neurology* 53 : 864-868, 1999
 - 38) Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA, et al : Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. *Nat Med* 5 : 454-457, 1999
 - 39) Miyamoto K, Kowalska A, Hasegawa M, et al : Familial frontotemporal dementia and parkinsonism with a novel mutation at an intron 10+11-splice site in the tau gene. *Ann Neurol* 50 : 117-120, 2001
 - 40) Bugiani O : FTDP-17 : phenotypical heterogeneity within P301S. *Ann Neurol* 48 : 126, 2000
 - 41) Ingram EM, Spillantini MG : Tau gene mutations : dissecting the pathogenesis of FTDP-17. *Trends Mol Med* 8 : 555-562, 2002
 - 42) Allen B, Ingram E, Takao M, et al : Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci* 22 : 9340-9351, 2002
 - 43) Lewis J, McGowan E, Rockwood J, et al : Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet* 25 : 402-405, 2000
 - 44) Goedert M : Tau gene mutations and their effects. *Mov Disord* 20(suppl 12) : S 45-52, 2005
 - 45) Lee VM, Kenyon TK, Trojanowski JQ : Transgenic animal models of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 1739 : 251-259, 2005

結びの言葉

アルツハイマー病診断について、実際の患者様並びに介護者の方と、医師として十分な加療ができないことに悩みながら、診断行為を行っている実際の現場から、この成書の執筆を引き受けました。

アルツハイマー病の診断は深刻です。しかし、進行の程度と来るべき症状の予測は、一般にはできません。最近、前頭側頭型認知症の1/3は、アルツハイマー病変を呈するという発表がケンブリッジ大学のグループよりなされ、これまで記載されてきたアルツハイマー病を、アルツハイマー型認知症として、区別しています。症状は脳の障害部位と一致し、病的プロセスとは必ずしも一致しないのは当然のことであり、私たちの病理学的検索も、この見解を支持します。重要な点は、病因解明と治療は、基礎にある病理学的過程に向けられるべきであり、その検出には、欧米で動的病理とも言われる放射線画像や、臨床病理と呼ばれる髄液などの臨床検査が不可欠である点です。

高齢者タウオパチーを例に挙げますと、記憶障害の部分はアルツハイマー病と共有していますが、進行が緩徐である点で、医師の指導が果たす役割が大きい点は、高齢者プレインバンク例の病歴から明らかです。この診断には、経過を観察することが重要です。髄液検査も、鑑別上重要な示唆を与えてくれる可能性があります。現在、医療検査として認められ、外注で測定可能な髄液タウ蛋白単独測定でも、アルツハイマー病の方が高値をとりやすい点で、ある程度鑑別が可能です。

レヴィー小体型認知症に関しては、MIBG心筋シンチグラフィが、鑑別上極めて重要な位置を占めることが、最近わかってきました。レヴィー小体は、他の変性型認知症での蓄積物質と異なり、全身自律神経系に広がり、内科的問題を引き起こす点が問題です。さらに、アルツハイマー病との合併が、多い統計では1/3に及ぶ点で、アルツハイマー病に合併していないかどうかについて、常に注意が必要です。アルツハイマー病とレヴィー小体型認知症が合併した場合、アルツハイマー病の症状が前景に出ますが、寡動・転倒による、寝たきりへの進行が、アルツハイマー病単独より早い点に、留意が必要です。

脳血管障害性認知症は、画像診断で鑑別が容易に思えるかも知れませんが、実際はアルツハイマー病変がかぶってきたのを見落としている症例を、最終病理を得る努力をしている私たちの施設では、しばしば経験します。逆にアルツハイマー病に脳血管障害が加わると、症状が悪くなるだけでなく、しばしば死因となる点で、一般内科的に、生活習慣病をいかに管理するかは、認知症診療では極めて重要です。

アルツハイマー病の診断は、本人のみならず、介護者を含め、深刻な結果をもたらすも

結びの言葉

のです。一方、医療が進歩した現在、純粋なアルツハイマー病で、それが原因でなくなれる方は、いらっしゃいません。アルツハイマー病の方の死因は、三大死因、すなわち癌・心疾患・脳血管障害です。

世界は高齢化のなかにあり、日本はそのなかでも先陣を切っています。米国では、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) という、認知症、特にアルツハイマー病をターゲットとした、臨床症状、MRI、PET、髄液・血液・尿のデータを多施設共同研究で、一定化したデータを蓄積し、治療の有効性の検討に用いるプロジェクトをスタートしています。それに呼応するかたちで、ヨーロッパ、オーストラリアに続き、日本でもそれに呼応するかたちの試みが、日本認知症学会を中心として、スタートしようとしています。私たちの厚生労働省長寿科学総合研究事業、「軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発」は、ANDI と精神を共有しつつも、剖検まで追跡し、最終病理学的に確認するだけでなく、ブレインバンクに登録同意をとることで、疾患の病態解明・治療につなげる姿勢を持つ点が、より包括的であると考えています。

本書が、アルツハイマー病の早期診断・早期治療による、予後改善にいくらかでも貢献できることを希望して、結びの言葉とさせていただきます。

村山 繁雄