

in the eZIS by converting site-specific SPECT data to the core SPECT data by using the phantom study. Accordingly, the eZIS is very useful for diagnosing very early AD in a routine study in multiple institutions.

Acknowledgments

The authors thank the technical staff in our hospitals for data acquisition and John Gelblum for proofreading this manuscript.

References

1. Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994;344:895
2. Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94
3. Johnson KA, Jones K, Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998;50:1563-71
4. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000;41:1155-62
5. Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, et al. Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2004;45:1450-57
6. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92
7. Matsuda H, Mizumura S, Soma T, et al. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. *Nucl Med Commun* 2004;25:67-74
8. Friston KJ. Analyzing brain images: principles and overview. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, et al. eds. *Human Brain Function*. San Diego, Calif: Academic Press; 1997:25-41
9. Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, et al. Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:975-80
10. Hamuro A, Isono H, Takenaka H, et al. SPECT study in oldest old Alzheimer disease patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:658
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-44
12. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98
14. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000;123:1838-44
15. Metz CE, Herman BA, Roe CA. Statistical comparison of two ROC-curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med Decis Making* 1998;18:110-21
16. Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17:302-16
17. Silverman DH. Brain ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004;45:594-607
18. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease: FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:486-510
19. Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, et al. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002;43:21-26
20. Mizumura S, Kumita S, Cho K, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* 2003;17:289-95
21. Lobaugh NJ, Caldwell CB, Black SE, et al. Three brain SPECT region-of-interest templates in elderly people: normative values, hemispheric asymmetries, and a comparison of single- and multihead cameras. *J Nucl Med* 2000;41:45-56
22. Ribeiro MJ, Remy P, Bendriem B, et al. Comparison of clinical data sets acquired on different tomographs using 6-¹⁸F-L-DOPA. *Eur J Nucl Med* 2000;27:707-12
23. Van Laere K, Koole M, Versijpt J, et al. Transfer of normal ^{99m}Tc-ECD brain SPET databases between different gamma cameras. *Eur J Nucl Med* 2001;28:435-49
24. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-¹⁸-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238-48
25. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, et al. Statistical brain mapping of ¹⁸F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001;42:548-57
26. Bonte FJ, Harris TS, Roney CA, et al. Differential diagnosis between Alzheimer's and frontotemporal disease by the posterior cingulate sign. *J Nucl Med* 2004;45:771-74
27. Kaneko K, Kuwabara Y, Sasaki M, et al. Posterior cingulate hypoperfusion in Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type, and other dementias evaluated by three-dimensional stereotactic surface projections using Tc-^{99m} HMPAO SPECT. *Clin Nucl Med* 2004;29:362-66
28. Kemp PM, Hoffman SA, Holmes C, et al. The contribution of statistical parametric mapping in the assessment of precuneal and medial temporal lobe perfusion by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in mild Alzheimer's and Lewy body dementia. *Nucl Med Commun* 2005;26:1099-106
29. Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, et al. Effect of age on regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease patients. *J Neurol Sci* 2003;209:25-30
30. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005;128:1790-801
31. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005;28:1014-21

付録

認知症の神経病理

東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

(<http://www.tmig.or.jp>) (<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>)

村山繁雄、齊藤祐子

要旨：

脳の認知症の原因となる加齢性変化は、循環障害、異常処理蛋白の過剰蓄積（アミロイドベータ蛋白、タウ、アルファシヌクレイン、TDP43等）、髄液循環障害、外傷等の多因子が、遺伝子多型等に基づく先天要因と、後天的獲得形質の影響を受け、連続性に進行するかたちをとり、一定の域値を超え症状を出すと、病的と評価される。従って、動的神経病理（臨床・画像・病理連関）によるアプローチが必須である。

0. はじめに

本稿執筆の基盤として、東京都老人医療センターと東京都老人総合研究所が共同で構築してきた、東京都高齢者ブレインバンクを用いる(1)。このプロジェクトは1972年より開始され、全剖検例について脳と脊髄を全身病理と関連させつつ、臨床・画像情報を参照しながら一例ずつ丁寧に検索していくかたちを継続した蓄積である。剖検例の病歴と画像は全て保存されており、その数は現段階で8,000例に及ぶ。筆者が赴任した1999年7月からは、肉眼所見、組織学的所見、単純レ線、CT、MRI等の神経放射線画像、SPECT、PET等の機能画像を、脳の肉眼所見、組織学的所見と一緒にデジタルデータベースとして蓄積することを継続している。

今回の認知症専門医テキスト執筆に関しては、臨床神経病理学的所見のリレーショナルデータベース化が完成した、1995年1月以降の開頭剖検例約1,700例を基本とする。これらは在宅高齢者を主要な対象者としている。剖検例の平均年齢は80.5歳、男女比7:6であり、認知症の記載を伴う症例が約40%、軽度認知機能障害(MCI)を呈していると考えられる症例が15%、認知機能が正常と考えられる症例は35.0%に過ぎず、残り10%は認知機能が判断できない群である(1)。この母集団は一病院の統計であるが、我々は神経系の所見の有無にかかわらず出来る限り開頭許可を得る努力をしている結果、現時点での開頭率は80%である。また、剖検症例が内科各科にまんべんなく及んでいる点から、在宅高齢者全体を代表するとしても、大きな誤差はないと考えている。

加齢現象に関して、生理的・病的という分け方をした場合、高齢者の中では、認知機能に障害がある症例の方がいない症例より頻度が高い結果であり、これは一般常識とも一致する。また、これまで生理的老化性変化といわれてきたものが、多数例の検討からは、病的老化の前駆段階と考えた方がよいという事実が積み重ねられてきており、本稿においては、

加齢脳に一般的に認められる所見という視点から、生理的・病理的という分類は用いない。

本稿において、放射線画像の読み方にならない、外から内への記載として、硬膜、くも膜下腔、頭蓋内血管、大脳皮質、大脳白質、脳室、そしてヒエラルキーの順として、大脳、基底核、視床、脳幹の順に、認知症の原因となる病理の特徴を記載する。

1. 硬膜：慢性硬膜下血腫

頭蓋内静脈灌流は、全て硬膜内静脈洞へ注ぐ。脳表と硬膜を結ぶ橋静脈は、脳の萎縮とともに引き延ばされることになり、簡単な外力で破綻し、**硬膜下血腫** (図 1) を形成すると説明されている。この硬膜下血腫は高齢者の脳に高頻度に認められ、認知症の原因となる。時間が経つと髄液との信号差が解らなくなり、剖検で偶発的に確認されることも多い。当施設高齢者連続剖検例中 7%程度に認められる。硬膜下血腫の形成による脳皮質への圧迫形成にいたる外傷起点が、脳機能に何らかの影響を与えることが予想され、単独で臨床症状を呈する他に、認知症を引き起こす他の病変に、相加的効果を持つ点に留意が必要である。治療可能な認知症として、最低 CT での除外が必要である。

2. クモ膜下腔と髄膜：慢性髄膜炎

慢性髄膜炎は、認知症の原因となることがあり(2)、特に**梅毒**によるものは有名で、血清梅毒反応陽性、髄液 TPHA 陽性が、診断的意義を有する。癌性髄膜腫、リンパ腫や白血病の髄膜浸潤も鑑別上重要で、髄液糖/血糖比、髄液細胞診が有用である。髄液採取はこれら内科的疾患の除外上必須である。髄液バイオマーカーは、他項に譲る。

くも膜下出血後のヘモジデリン沈着は、脳表ヘモジデリン沈着症 (**marginal hemosiderosis**) と呼ばれ、認知症の原因となる。髄膜のインテグリティの破綻は、髄液循環障害をおこし、後述する正常圧水頭症の原因のひとつとなることが予想される。

3. 頭蓋内血管：動脈硬化・血管障害性認知症・アミロイドアンギオパチー

頭蓋内血管は全て、脳実質からは、基底膜とアストログリアの突起により境界され、脳の外に存在する。クモ膜下腔の血管は、クモ膜細胞により支持され、髄液の中をつらぬき、髄液に守られ、外弾性板を欠き、栄養血管を持たず、外表は髄液より酸素・栄養供給を受ける。また、血圧が変動しても灌流圧が一定になる自己制御があることで、頭蓋外の動脈硬化とは程度が一致しない。血液脳関門は、毛細血管が **tight junction** を持ち、星状膠細胞の突起と基底膜から構成されるグリア限界膜により囲まれていることで、構成されている。

3.1. 粥状硬化

頭蓋内動脈硬化は、それ自体あるいは梗塞・出血を通じ、局所的血流・代謝障害から、認知障害の原因となりうる。危険因子として、加齢以外に高血圧が最も強い因子として抽出され、糖尿病がそれにつぎ、300 mg/dl 以下であれば、コレステロール値はほとんど影響しない(3)。これは、これら三者に加え、喫煙、高尿酸血症が危険因子となる頭蓋外動脈との大きな差である。動脈硬化は粥状硬化のかたちをとる (図 2)。頭蓋内動脈硬化は、血圧コントロールの軽快により近年改善傾向にあるが、頭蓋外動脈硬化は不変ないし増悪し、いわゆる欧米化が起きている。脳動脈硬化による血管障害性病変は認知症の発症に貢献す

ることは多くの研究が示しており、かつ生活習慣病として予防が可能である点で、認知症発症・進行予防において、重要な要素となる。

3.2. 小血管病変

頭蓋内血管に特徴的とされ、小梗塞・小出血の原因となる、細小動脈病変を指す。筋系血管から直角に分岐することで圧の影響を被りやすいこと、吻合を持たない終末動脈であり閉塞がただちに梗塞を意味すること、病変が小さくても伝導路を直撃すると症状が重篤になりうる点で、重要である。小血管病変の好発部位は穿通枝領域で、基底核・視床・橋・小脳歯状核部・大脳深部白質があげられる。認知症においては、**戦略拠点破壊梗塞 (strategic infarct)** の原因病理のひとつを形成し、優位半球の Papetz (乳頭体視床路、海馬)、Jakoblev の回路、尾状核病変が有名である。

病理学的には、lipohyalinosis (血管壊死) (図 3) の所見が有名で、血管壁の平滑筋細胞が壊死による硝子化変性をおこし、貪食細胞として脂肪顆粒細胞を出現してくることで、**ラクナ梗塞** (図 4) の原因として Fisher により記載された(4)。このラクナ梗塞が多発している病態は、**état lacunair** と呼ばれる。小血管病変としては、その他に、偽動脈瘤様腫大、血管壊死等により小出血 (microbleed) をおこし (図 5)、脳画像上の特徴よりラクナ出血の名前が用いられることもある。しかし、ラクナ梗塞の周囲に小血管病変を見いだす頻度は比較的 low、血圧変動により、小血管が閉塞ないし破綻する病態の関与が疑われている。小血管病変は、後述する基底核・大脳白質が好発部位で、**多発梗塞性認知症 (multiinfarct dementia)**、**Binswanger 型大脳白質脳症** (図 6) の原因となり、認知症の主要ないし随伴原因病変として、近年重要性が再評価されている。

加齢に伴う脳萎縮により、Virchow-Robins 腔の拡大が起きた場合、画像的にはラクナ梗塞との鑑別は困難であることが多い。このような Virchow-Robins 腔の拡大は **état criblé** と呼ばれ、血管障害とは区別される。

3.3. 動脈瘤

脳動脈瘤(図 7)の形成は、先天的な動脈の内弾性板の欠損が、高血圧を含む経年変化により、瘤を作る機序が想定されている。動脈瘤は我々の連続剖検例中 5%に認められ、うちクモ膜下出血を生前に発症していた症例はその 6%であった。高齢まで生存したというバイアスの中だが、未破裂動脈瘤が一定数存在し、発見された時に処置をどうするかの問題を提供する。くも膜下出血は、その時点における脳実質破壊、脳血管攣縮による多発性脳梗塞、脳表ヘモジデリン沈着の三つの要素で、認知症の原因となる。

3.4. アミロイドアンギオパチー (AA)

老人斑を形成するアミロイドベータ蛋白 (以下 A β) が、脳血管に沈着する病態であり、遺伝子改変マウスの検討から、血管アミロイドは神経細胞由来と考えられている。

A β は、アミロイド前駆蛋白 (amyloid precursor protein: APP) より、N 末が beta 切断、C 末が gamma 切断を受け形成される。切断酵素は beta secretase、gamma secretase と呼ばれ、抗 AD 薬開発のターゲットとなっている (図 8)。C 末の差で、Abeta 1-40 と 1-42 の主要な

二種が形成され、血管アミロイドは1-40が主成分、実質沈着は1-42が主体である。

我々の連続剖検中、血管にA β 沈着を認める症例は約4割で、頻度は加齢とともに上昇する。アポリポ蛋白E（以下 apoE）遺伝子多型 $\epsilon 4$ をヘテロで持つと頻度が6割に、ホモで持つと頻度が8割に上昇する。また $\epsilon 2$ は陽性出血例に多くみられ、危険因子との既報を支持する。AAの出現は、クモ膜下腔（図9）と大脳・小脳皮質の血管にほぼ限られている。また大脳皮質では、頭頂・後頭葉に頻度的に高い。皮質下出血のかたちをとり、アミロイド沈着部位とは必ずしも一致しないが、その理由はよく分かってはいない。

AAにより、髄膜血管や皮質の小血管の壁病変をきたし、それに伴う小出血、小梗塞を認めることはしばしばである。臨床的にはTIA発作や、運動障害の段階的増悪のかたちをとり、ADを疑っている患者にこのような徴候を認めた時は要注意である。脳画像ではMRI出血強調シーケンスが評価に適しており、皮質の多発性低信号域として認められる。

AAはADに合併することが多く、老人斑（SP）の沈着レベルと正の相関をし、神経原線維変化（タウ蛋白の異常リン酸化による蓄積、以下 NFT）を血管周囲に誘導する。従って、AAで葉出血を呈する症例は、早期AD病変を伴うことが一般的で、認知障害を伴うことが多い。最近のA β を用いたワクチン療法による脳炎患者の病理からはAAは除去されず、SP内A β とは代謝経路が異なることが指摘されている。

AAは、先述した小血管病変の危険因子が存在する時に、相加的に病態が悪化することが知られている。AAで脳卒中歴を持つ症例の高血圧の頻度は、脳卒中の既往のない症例に比べ高い。従って、AA疑い例では生活習慣病の管理はより厳密にする必要がある。AAはアミロイドPET（Pittsburgh Compound B: PIBを代表とする）により生体内で可視化可能であり、後頭葉優位の分布がADとは異なる点が指摘されており、剖検脳での分布と一致する。

4. 大脳皮質：アルツハイマー病、レビー小体型認知症、高齢者タウオパチー、TDP43 プロテノパチー、プリオン病

4.1. 単純萎縮

萎縮の背景となる組織病理所見として、後述の異常蛋白沈着では説明できないものをそう呼び、加齢による脳萎縮の要因のかなりの部分を占める。神経細胞の加齢に伴う減少が背景にあると思われるが、前頭・側頭葉優位のパターンをとるのが一般的である。このみか原因で認知症状を呈していると考えられる場合は、*frontotemporal lobar degeneration without specific features* と、*the Lund and Manchester groups* により分類されている(5)が、頻度は極めて少ない。

4.2. 海馬硬化（hippocampal sclerosis）

欧米では認知症の原因疾患の主要なひとつとされ、海馬のCA1、いわゆる Sommer 切痕と呼ばれる、虚血・低酸素による障害に最も弱い部位に細胞脱落をきたす病態である（図10）。てんかん手術の対象となる海馬硬化との病理学的類似性より同じ名称で呼ばれる。報告当初は、加齢に伴い、幼児の熱性けいれんに匹敵するような、低酸素・虚血性変化が加

わることにより起こることが主因とされた。つまり、高齢者では、心不全・呼吸不全等の内科疾患の重症状態、若年者では問題にならないような全身麻酔等の医学的介入により、脳損傷が加わる可能性があり、その後も生存を続けるため、この損傷が記憶障害等の認知症の原因となる可能性が指摘されていた。しかし、医療責任という観点からは問題な主張であるためか、その後原因に対する議論はほとんど行われず、存在のみ記載されるかたちとなっている。我々の施設でもの忘れ外来症例を MRI 冠状断で追求しているが、一定の頻度で海馬が左右差を持って、高輝度を呈する症例が検出される。また、連続剖検例中にも一定の頻度で認められる(6)。本邦で問題とならない理由のひとつは、これらが死戦期の問題等の二次的病変として見逃されてきたことがある。より問題なのは、本邦では神経疾患がないと開頭剖検が行われず、全剖検例にしめる開頭率が5%程度であり、一般病理例から思いがけないかたちで検出される病理の検出にはなじまないことがあげられる。

4.3. アルツハイマー病 (AD)

中枢神経系において、翻訳後蛋白の処理異常によりその蛋白が蓄積し細胞障害が起き、一部異常構造物が出現する変化が、変性型老化性変化の基本とされる。代表的なのは、 $A\beta$ 、タウ、 α シヌクレインの三つで、このうち $A\beta$ のみが古典的アミロイドの定義を満たし、 $A\beta$ アミロイドーシスと呼ばれ、他の二つは、タウオパチー、 α シヌクレイノパチーと呼ばれる。新皮質においては、 $A\beta$ アミロイドーシスが、タウオパチー、 α シヌクレイノパチーを誘導することが示されている。

$A\beta$ の脳実質沈着の首座は脳新皮質で SP を形成し (図 11)、Braak らの、0:なし、A: 新皮質に少量出現、B: 海馬にも出現、C: 一次野にも出現、というステージ分類が、唯一の基準である(7)。

$A\beta$ の可視化は、前述したように PIB である程度可能となった。また、髄液 $A\beta$ 値の低下が、診断に用いられている。

鍍銀染色、抗ユビキチン・タウ抗体免疫染色で、変性突起よりなる SP は neuritic plaque (NP) と呼ばれる。NP の新皮質における密度で AD を診断しようとするのが CERAD 分類で、簡便であるので臨床研究での最終診断に最も用いられているが、再現性の点で問題がある。 $A\beta$ 沈着は、動脈硬化と同様 40 代全般から徐々に出現頻度が増加するが(8)、100%に達することはない。我々の連続剖検例中 SP がない例は、全体の 30%に存在する。

アミロイド仮説によれば、 $A\beta$ 沈着がタウのリン酸化を惹起し、AD の基本病変を形成する。

細胞に必須の細胞骨格である微小管の関連蛋白であるタウ蛋白が異常リン酸化した結果、不溶化し蓄積する病態は、タウオパチーと呼ばれる。タウ蛋白は alternative splicing により 6 つの isoform の存在が知られており、微小管結合部位が 3 箇所か、4 箇所かで 3 リピートタウ、4 リピートタウと呼ばれる。タウパチーは、沈着物の isoform により、3+4 リピートタウオパチー、3 リピートタウオパチー、4 リピートタウオパチーに分類される。

タウオパチー中、NFT (図 12) が頻度的に最も高く、我々の連続剖検例では、ほぼ 100%

に出現を認める。NFTは3+4リピートタウオパチーである。最初の出現部位は移行嗅内野であり、ADにおける萎縮・変性が最も強く出現する部位と一致する(図13)。NFTはBraakらの多数例の検討により、以下の連続的ステージ分類がされている。0:なし、I:移行嗅内野のみに出現、II:嗅内野に進展、III:海馬に進展、IV:海馬に多量に出現するも、新皮質に少量、V:新皮質連合野に多数出現、VI:新皮質一次野に多数出現である。I-IIを移行嗅内野ステージ、III-IVを辺縁系ステージ、V-VIを新皮質ステージとして、それぞれ、知的機能正常、軽度認知機能障害、認知症に対応するとした(図12)。NFTの可視化は現段階では不可能だが、間接徴候としての嗅内野の萎縮(図13)を検出する試みは、VSRADで行われている。また機能画像では後部帯状回での血流・代謝障害がAD早期病変として重視されているが、移行嗅内野との線維間結合が想定されている。また、髄液バイオマーカー中のタウ、リン酸化タウ濃度は、変性のスピードに影響を受けるが、診断上有用とされる。

NFTは、新皮質のSP周囲に形成され、アミロイド仮説はこの限りでは正しい(図14, 15)。しかし、辺縁系のNFTは、SPの関与を必ずしも受けない。

NFTとSPのステージ分類を、我々の症例に当てはめると、NFTステージII以下、SPステージA以下の微小変化群が半分、NFTステージII以下、SPステージB以上の老人斑優位群が2割、NFTステージIII以上、SPステージA以下の神経原線維変化優位分が1割、NFTステージIII以上、SPステージB以上の、AD変化群が2割となる(図16)。最後者は、Aβの同定に貢献したメルボルン大学ブレインバンクでの最も甘いADの診断基準である。我々は、NFTステージIV以上、SPステージCというより厳しい診断基準を採用しているが、この場合ADの頻度は10%となる。ただし、AD病理があるということと、認知症の存在は必ずしも一致しない。これには病前の教育レベルが影響することが、Nun Study(9)等により提出されている。

ADの10%が家族性とされるが、γセクレターゼであるPresenelin 1、類似構造物であるpresenelin 2、アミロイド前駆蛋白(APP)遺伝子変異による症例が有名である。

先述したように、apoE ε4多型はADの危険因子として最大であり、ヘテロ接合体で約3倍、ホモ接合体で約10倍の発症頻度となる。このため、apoEε4を持つ家系は、一見常染色体優性ADのかたちをとることがあり、もの忘れ外来におけるapoEの遺伝子多型の決定は、その意味で重要である。

4.4. レビー小体型認知症=認知症を伴うパーキンソン病+レビー小体型認知症

頻度的にはNFTよりはるかに少ないが、認知障害における病的意義としてはより強いのが、レビー小体に関連したαシヌクレイン沈着である。我々の連続剖検例中4割程度に沈着が認められるが、タウやAβと異なり、認知機能障害だけでなく、黒質・線条体病変によるパーキンソン症状、中枢・末梢自律神経系病変に伴う自律神経機能不全を起こす(図17)点で、生命予後への影響が最も強い(10)。より若年層ではパーキンソン病(Parkinson disease: PD)の表現型が最重要であるが、高齢者では同様の病理を示しながら、認知症で

初発するか、認知症とパーキンソン症状の発現がほぼ同時期に発現する、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) の頻度が増す。

レビー小体は、Kosaka、次いで Braak により、脳幹から上行し、中脳、嗅内野、新皮質に至る進展ステージが提唱されている。一方、これとは独立し、嗅球・扁桃核系に出現し、広がる経路の存在も指摘されている。この両者の関係は、今後の研究課題である。

Kosaka- Braak の仮説に基づき、レビー小体スコアが、コンセンサスガイドライン(11)として決められている (図 18)。これは、前帯状回・移行嗅内野、第二前頭回・第二側頭回・縁上回におけるレヴィー小体の数を数え、点数化し、診断に用いるものである。さらに改訂基準として、延髄迷走神経背側核、青斑核、黒質、扁桃核、マイネルト基底核を加え、抗 α シヌクレイン抗体免疫染色で半定量的評価を行うレヴィーステージが、新たに提唱されている(12)。我々の施設では、レビー小体スコアに、黒質の脱色素の有無と、臨床症状としてのパーキンソン症状と認知症の記載の有無を加え、ステージ分類を行っている (図 19) (10, 13)。DLB と、パーキンソン病の経過中認知症を呈してきた症例 (Parkinson disease with dementia : PDD) を併せると、我々の開頭連続剖検例全体の約 5%を占める。これら PDD/ DLB の 2/3 には皮質 $A\beta$ の沈着が強く、1/10 は上記の AD の病理診断基準を満たす。このことは、皮質における α シヌクレイン沈着に $A\beta$ が何らかの影響を与えているだけでなく、タウと α シヌクレインが相互作用を持って沈着する機序の存在が推定され、今後の研究課題である。

本邦の家族性レビー小体認知症で、最も注目されているのは、 α シヌクレイン遺伝子重複例である。ほとんどの症例が PDD の phenotype をとることが知られている(14)。

4.5. 高齢者タウオパチー

4.5.1. 神経原線維変化優位型認知症 (neurofibrillary tangle predominant form of dementia: NFTD)

AD の場合、SP と NFT の出現の両方が今のところ診断基準上必須であり、この両方の変化を示す場合 AD 型老年性変化と呼称される。以前はこの型が中枢神経系の老化の基本パターンとされ、 $A\beta$ 沈着がタウの異常リン酸化を惹起するとするアミロイド仮説が AD のセントラルドグマとされてきた。確かに、NFT ステージ V、VI (新皮質ステージ) は、老人斑ステージ C にしか認められない。しかし、高齢になると、辺縁系に NFT が出現するが、老人斑は痕跡レベルである症例の頻度が増す。この変化が原因で認知症を示したと判断される場合、神経原線維変化優位型認知症 (neurofibrillary tangle- predominant form of dementia) と診断される。我々の連続剖検例中では 3%が該当する。症状としては記憶障害、失見当識が主体で、超高齢にならない限り、他の認知症症状は一般に呈さず、記憶障害型軽度認知障害 (amnestic MCI) の原因のひとつとなる。

4.5.2. 嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia: AGD、あるいは dementia with grains)

嗜銀顆粒 (図 16) は、主に 4 リピータウからなる、Gallyas- Braak 鍍銀染色で、コン

マ状を呈する構造である。私たちの連続剖検例のほぼ半数に認められ、老年性変化としては NFT、SP に次ぐ頻度であり、辺縁系中心に出現し、NFT の新皮質への進展と異なり、A β 沈着の影響を受けない。側頭葉内側面・扁桃核移行部（迂回回）が最も好発部位であり、かつその部位の変化が最も強い(15)。進展形式より、我々は 0：なし、I：迂回回を含む側頭葉内側面・扁桃核移行部に限局（ambient stage）、II：側頭局から後方海馬に至る側頭葉内側面に進展（medial temporal stage）、III：中隔、前帯状回、島回に広がり、迂回回の変性を伴う（frontal extension stage）、の四段階に分類しているが、ステージ III と認知機能障害が強く相関する(16)（図 13）。臨床的には、記憶障害で初発し、頑固、易怒性という性格変化を示し、これまで歳をとったのでやむを得ないとされてきた症状の、形態的基盤をなす。嗜銀顆粒が原因で認知症を呈する場合を嗜銀顆粒性認知症と呼ぶが、在宅高齢者を対象とする我々の施設では、AD と DLB/ PDD の間の 6%の頻度となり、フランクフルトやバーゼルの統計と一致する。

4.5.3. 進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy: PSP）

進行性核上性麻痺(PSP)は、4 リピートタウオパチーに属し、PSP 型 NFT と、tuft-shaped astrocyte という、タウオパチーを病変の中核とする。加齢に伴い頻度が増え、我々の施設の連続剖検例中 2.0%に認められるが、PSP と臨床診断されているのは半数以下で、PD あるいは老年痴呆と誤診されている症例が多い。MRI 上中脳被蓋の萎縮が診断的的重要性を有する（図 21）が、後述する皮質基底核変性症との鑑別はできない。一方、前帯状回・前頭弁蓋の機能画像における血流・代謝低下に対応し、肉眼的にも同部位に萎縮を認めるが、この部位にタウの異常沈着が強い訳でなく、萎縮の背景病変の解明は今後の課題である。

4.5.4. 皮質基底核変性症（corticobasal degeneration: CBD）

精神科領域で、後述する Pick 病の二型とされていた症例群を、中心前回付近が左右差を持って障害される症候を元に、神経内科領域で疾患概念として新たに打ち出された。同じ疾患が、進行性非流暢性失語（progressive non-fluent aphasia）として、前頭弁蓋病変を強調するかたちで命名されている。これらは Gallyas・Braak 鍍銀染色と、抗タウ抗体免疫染色で、astrocytic tangle、腫大神経細胞（ballooned neuron）、皮質白質の thread、oligodendroglial coiled body を主体とする 4 リピートタウオパチーであることが明らかとなった。頻度としては 1%以下であるが、寝たきり高齢者の中での頻度が高いとする報告があり、我々が受けている胃瘻交換患者の中に一定数存在する。認知障害で初発し、物忘れ外来を受診する群が存在し、急速にパーキンソン症状や肢節運動失行等の運動障害、言語障害を呈するため、介護困難を生じる症例が多いので注意が必要である。

NFTD、AGD、PSP、CBD は、A β 沈着を前提としないタウ蛋白沈着を病変の中核としており、我々はこれらが高齢者タウオパチーと総称しているが、合わせた数はアルツハイマー病の約 3/4 の頻度を占める。

4.6. Pick 病（Pick disease）

Pick により、主に前頭・側頭葉全体が限局性に薬性萎縮を起こし、言語障害と認知症状

をきたすとして報告された。その後 Onari と Spatz により Pick 病とされ、その折りに半数に嗜銀性で球形の Pick 球を伴うとされた。さらに、Escouroll、Constantinidis らにより、Pick 球を伴う I 型、腫大神経細胞のみを伴う II 型、どちらも伴わない III 型に分類された。

その後免疫組織化学的検討から、I 型が Pick 球を伴う Pick 病、II 型が CBD、III 型が、後述するユビキチン化された TDP43 の蓄積を伴う、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症・ユビキチン化封入体を伴う前頭側頭型葉性変性症であることが明らかとなった。これは AD が疾患概念提出の当初より、SP と NFT という蓄積物質で規定されたのに対し、Pick 病は臨床症状と肉眼的脳病理により記載されたことが、混乱を招いた原因と考えられる。本稿では Pick 球を伴う症例のみを Pick 病と呼び、歴史的名称としての Pick 病は Pick 症候群と呼ぶ。

Pick 病は 3 リピートタウオパチーに分類される。Pick 嗜銀球は、海馬での出現頻度が高いが、Pick 病は、海馬が萎縮から免れる特徴を有する点で、AD の NFT のように、細胞死の原因とはなっていない可能性がある。

症状としては前頭・側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) として、性格変化、攻撃性を中心とする異常行動、語義失語 (semantic dementia) を中核とする言語障害、常同高位、無為、病識の欠除を示し、脱抑制からは、「我が道を往く症候群」とも呼ばれる。AD の 1/100 程度の頻度であるが、介護においてはより重大な問題を呈する。

なお、これらタウオパチーの表現型は、17 番染色体上のタウ遺伝子変異で起こることが知られており、第 17 番染色体にリンクした、パーキンソン症状を伴う前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia with Parkinsonism, linked to chromosome 17: FTDP-17) と総称される。これは、タウの一義的变化で、神経変性・認知症をきたすことを示した点が重要である。

4.7. TDP43 proteinopathy (認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis with dementia: ALS/ ALS/ ユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症、frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions: FTLDU)

TDP43 は、FTDP-17 中タウ遺伝子変異がみつからない家系から、責任遺伝子として同定された progranulin 遺伝子変異例において、抗ユビキチン抗体免疫染色陽性神経細胞内封入体の、ユビキチン化標的物質として同定された(17) (図 25)。その後、TDP43 遺伝子異常により家族性・孤発性 ALS が発症することが解明され(18)、一義的原因と考えられている。

FTLDU は前述したように、Pick 病の III 型と報告されており、前頭側頭型認知症に分類される。この疾患も、神経内科領域で ALS/ ALS/ が、精神科領域で ALS/ FTLDU が主に対象となっている結果、全体像が極めて得られにくい状況が存在する。前頭側頭型認知症に加え、運動ニューロン疾患のコンポーネントを伴う点が、重要である。

4.8. プリオン病

生体内必須タンパクであるプリオン (Pr^C) が、立体構造が変化することで不溶性を獲得

し(Pr^{sc})、蓄積することで神経変性を来す。病理学的に海綿状変化をきたすクロイツフェルトヤコブ (Creutzfeldt-Jakob) 病 (図) と、クル班と呼ばれる Pr^{sc} より構成されるアミロイド斑を主体とする Gerstman-Straussler-Scheinker (以下 GSS) に分類される。人口 100 万対 1 程度のまれな病態であるが、人死後乾燥硬膜移植による医原性 CJD が本邦では多発したこと、他にも剖検下垂体より抽出されたホルモン製剤、角膜移植、脳外科手術による発症が報告されている。ニューギニアの Kuru 病が、人死後脳を宗教的意味で食したことにより発症したことより、食物連鎖での禁忌事項との関連が示唆されている。羊スクレーパー脳を餌とした牛に狂牛病として発症し、牛骨粉により感染が拡大し、人に変異型 CJD (vCJD) として発症したとする仮説が提出されているが、vCJD は、花冠状プリオン斑と呼ばれる極めて特殊な病理を呈する。これら医原性並びに vCJD を主な監視対象とし、プリオン病は第五種感染症として届け出義務があり、また厚生労働省の諮問機関である CJD サーベイランス委員会による監視下にある。髄液 14-3-3、タウの定量評価、プリオン遺伝子解析は、委員会の委託施設で無料で提供されている。WHO 診断基準として、進行性経過をとり無言無動に至ること、ミオクローヌスを伴うこと、脳波上 PSD (periodic synchronous discharge) を伴うこと、髄液 14-3-3 陽性である場合、probable CJD と診断され、確定診断は病理学的に不溶性プリオンの存在が要求される。

プリオン病は、プリオン遺伝子の 129 番の M/V 多型、脳内沈着プリオンの附属糖鎖構造の違いでの type I、II の差異より、表現形が規定される。孤発性の場合、MRI 拡散強調画像で皮質がリボン状に高輝度を呈することが、診断上有用とされるが、type II MM の視床型と呼ばれる、昔視床変性症と呼ばれた群についてはこの所見が得られない。この型は、機能画像での視床血流・代謝低下が診断上有用である。

プリオン遺伝子異常を伴う症例がおよそ 10%に存在するが、本邦では V180I が最も頻度的に高い。この表現形は病初期には緩徐進行性であるため、もの忘れ外来で AD、DLB の診断を受ける場合が多いが、MRI 拡散強調画像で、皮質がびまん性に高輝度を呈することで、鑑別可能である。

5. 大脳白質：Binswanger 型白質脳症

大脳白質は、加齢性変化の豊富な部位で、認知症の責任疾患としては、Binswanger 型白質脳症 (図 6) が有名である。白質の病理学的評価は、大切片標本を用いる必要があるとされ、少数の専門施設でないと評価不能であったことで、検索が依然不十分である。個々の症例を臨床症状、CT/ MRI 画像で追跡し、白質の病変を正確に評価し、剖検が得られた時にその部位を組織学的に検索し、対応させていくことが必要である。MRI Flair 冠状断像が、評価に頻用されている。

脳室周囲低吸収域 (periventricular low density: PVL) は、脳室拡大に応じて脳室上衣が増殖できないため離解し、その部位の穴うめにアストログリアが動員されるが、十分な耐水性を保持できないため、髄液が実質内に浸透する結果、生じると考えられている。現時点で、Binswanger 型白質変性と PVL の画像上の厳密な鑑別は困難である。ただ、いずれ

の場合も情報伝導遅延に基づく症状を、神経心理学的検査で検出可能であり、認知症の原因となりうる点に注意が必要である。

6. 脳室：正常圧水頭症

脳室の拡大は、脳萎縮と並び、加齢で最もよく認められる変化である。その成因には、脳萎縮の他に、髄液循環障害が関与している点は、正常圧水頭症（normal pressure hydrocephalus: NPH）の存在より明らかである。臨床画像と、脳室シンチ等、髄液タップテストによる、ダイナミズムの解析結果を、剖検時の病理学的検索で確認することは不可能だが、脳室上衣細胞の連続性の消失、脳室上衣下アストログリアの増生という、加齢脳では必発である所見がそれに該当する。脳室の scalloping と呼ばれる不規則な壁を持った拡大（図 27）、V sign と呼ばれる形態機能画像での Sylvian 溝周囲血流低下に相応する、sylvian 裂の拡大、弓隆部の萎縮が目立たないこと等、形態・機能画像に相応する肉眼所見が得られるが、いずれも特異性はない。

7. 基底核

小血管病変によるラクナ梗塞、ラクナ出血の好発部位で、脳血管障害性パーキンソン症候群との関連の他、認知障害とは特に優位半球尾状核が戦略拠点となりうる。基底核が首座となる変性疾患として、Huntington 病、多系統萎縮症があり、ともに高齢者でもの忘れ外来に初診する可能性があるが、画像変化が鑑別に有用である。

老化に伴い、被殻の背外側後方より腹内側前方への勾配を持った、鉄沈着を示すことが、MRI 画像よりは明らかであるが、認知・運動機能への関与はよくわかっていない。最近アミロイドペット（PIB）で、初期より Aβ 沈着が起きる部位として、認知機能障害との関係が注目を集めている。

8. 視床

認知症の責任病巣としては、血管性認知症の戦略拠点のひとつである。またプリオン病の中で type II MM 視床型 CJD や、遺伝性プリオン病 D178N 変異による家族性致死性不眠症 (fatal familial insomnia) では病変の首座となる。また、vCJD で T2 weighted image, FLAIR, diffusion weighted image で最も高輝度を呈する、pulvinar sign、あるいは hockey stick sign が有名である。

9. 脳幹

PD で、脳幹病変のみで認知症を来すことがあるかないかについては、DLB 改訂コンセンサスガイドライン(12)では低い可能性に分類されている。扁桃核・嗅球病変は PD では必発であり、辺縁系の関与の方が一般的にはより重要と思われる。

10. 小脳

認知障害との関与の可能性は、おもに functional MRI 等から指摘されており、認知機能が運動記憶と深く結びついていることを示唆している。しかし、個別の病変の認知機能との対応は、これからの課題である。

11. まとめ

認知症の病理の中核である中枢神経系の加齢性変化は連続性であり、一定の域値を超えた時に認知症状を呈することで、病的変化となる。かつこれらの変化がひとつだけとは限らない。外傷性変化、血管障害性変化、低酸素・虚血性変化、変性型老化性変化、髄液循環障害等、多因子が関与する。また、認知機能には機能的側面があり、全身状態の関与、精神状態、特にうつとの関与が重要であり、これらは古典的な形態病理学的視点からはとらえきれない。

脳は、体最大の臓器であり（女性平均約 1,200g、男性約 1,300g）、それらが高度の領域分化をとげているため、剖検病理学的手法で、全領域を肉眼的・組織学的にくまなく検索することはまず不可能である。また、そうしたとしても、現在の方法論にたよる限り、その脳が呈していた臨床経過や症状を推察することは、極端な病理を呈している場合を除いて不可能である。これは、心臓・肺・腎臓等の臓器とは様相が異なり、脳がブラックボックスの要素を依然として有していることを示す。特に加齢に関しては、未曾有の急速な高齢化により、何を正常としてよいかの基準自体が問題となってきた。

この問題の解決には、正確な解剖画像・機能画像と、臨床情報の積み重ねを、最終病理学的所見で確認していく作業が必要であり、我々はこの作業を動的神経病理（dynamic neuropathology）と命名している。

参考文献

1. 村山繁雄, 齊藤祐子, 文村優一, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子. 東京都高齢者ブレインバンクの創設. *Dementia Jpn* 2004;18:54-63.
2. Ruberu NN, Saito Y, Honma N, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S. Granulomatous meningitis as a late complication of iodized oil myelography. *Neuropathology* 2004;24:144-148.
3. 小山俊一, 齊藤祐子, 山之内博, et al. 高齢者における頭蓋内・脳動脈硬化の時代的推移に関する病理学的研究. *日老会誌* 2003;40:267-273.
4. Fisher CM. Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. *Neurology* 1965;15:774-784.
5. Brun A, Englund B, Gustafson L, et al. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:416-418.
6. Saito Y, Murayama S. Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007;27:578-584.
7. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:239-259.
8. Saito Y, Suzuki K, Nanba E, Yamamoto T, Ohno K, Murayama S. Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with apolipoprotein E epsilon 4 homozygosity. *Ann Neurol* 2002;52:351-355.
9. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA* 1996;275:528-532.
10. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:644-654.
11. 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* 1996;47:1113-1124.
12. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
13. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:742-749.
14. Obi T, Nishioka K, Ross OA, et al. Clinicopathologic study of a SNCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia. *Neurology* 2008;70:238-241.
15. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:789-796.
16. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:911-918.

17. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:602-611.
18. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 Mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* 2008.

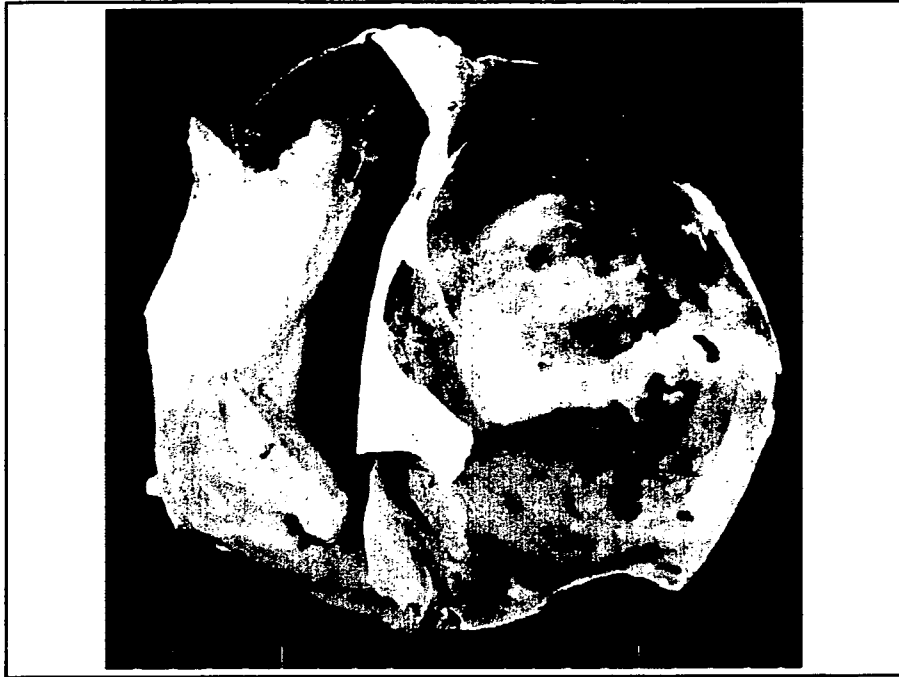


图1. 兩側前頭部慢性硬膜下血腫。

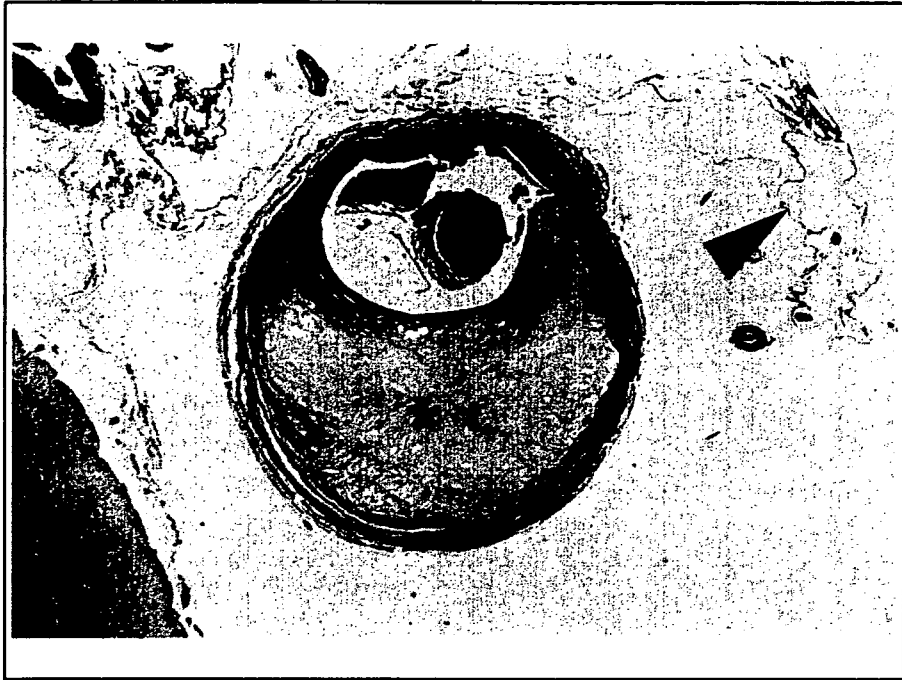


図2. 頭蓋内血管粥状硬化。くも膜(矢尻)により宙づりでクモ膜下腔に存在。星印：粥腫。



図3: 小血管病変 (lipohyalinosis)。小血管の筋層が硝子化変性(ヒアリン化、矢尻)を起し、内膜直下に脂肪(リポ)顆粒細胞(矢印)の集簇をみる。

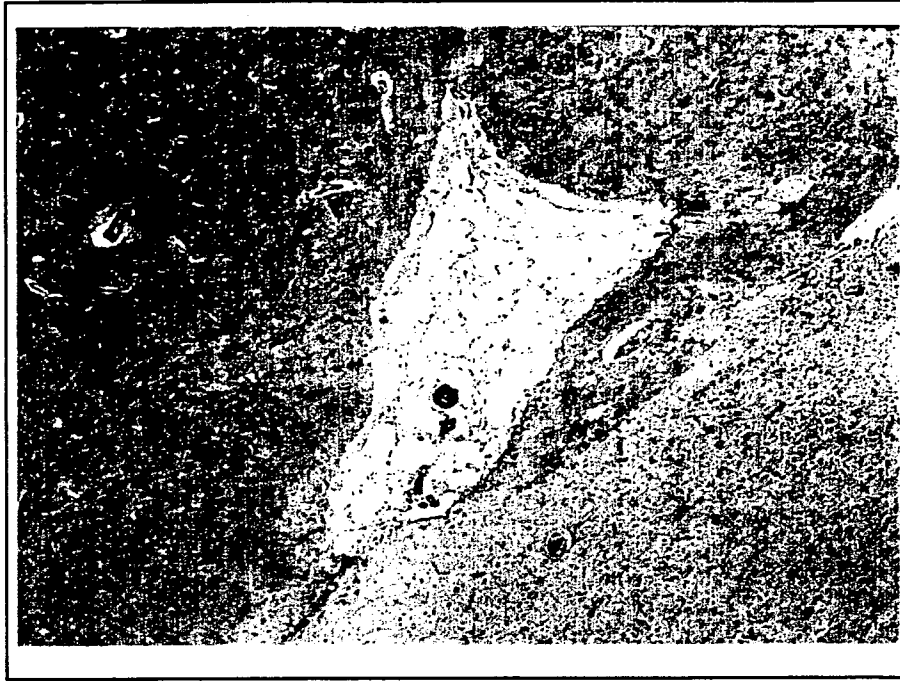


図4. ラクナ梗塞。小血管周囲にグリアの網目状構造よりなる間隙(ラクナ)を認める。