

図 2-11 ● Braak の神経原線維変化ステージ

左: 抗リン酸化タウ抗体で認識された, 神経原線維変化と, 周囲に存在するニューロピルスレッド.

右: Braak らによる神経原線維変化の進行ステージ. 移行嗅内野は最初に病変が出現し, 最も病変が強い場所であり続ける. 辺縁系, 新皮質と広がり, それぞれ軽度認知機能障害, 認知症に対応するとされた. 高齢者の場合はⅢ以上で認知症を呈することが, メルボルン大学ブレインバンクより報告されている (文献 18 より一部改変).

簡便であるので臨床研究での最終診断によく用いられているが, 再現性の点で問題がある. $A\beta$ 沈着は動脈硬化と同様 40 代前半から徐々に出現頻度が増加するが²⁰⁾, 100%に達することはない. われわれの連続剖検例中 SP がいない例は, 全体の 30%に存在する.

アミロイド仮説によれば, $A\beta$ 沈着が神経細胞内タウのリン酸化を惹起し, AD の基本病変を形成する.

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, タウオパチーとよばれる. 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 カ所か 4 カ所かで 3 リピートタウ, 4 リピートタウとよばれる. タウオパチーは沈着物の 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, アルツハイマー型 NFT (図 2-11) が頻度的に最も高く, われわれの連続剖検例では, 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皮質であり, 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 2-12). 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: 移行嗅内皮質のみに出現, II: 嗅内皮質に進展, 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 を移行嗅内皮質ステージ, 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 2-11). NFT の in vivo での可視化は現段階では

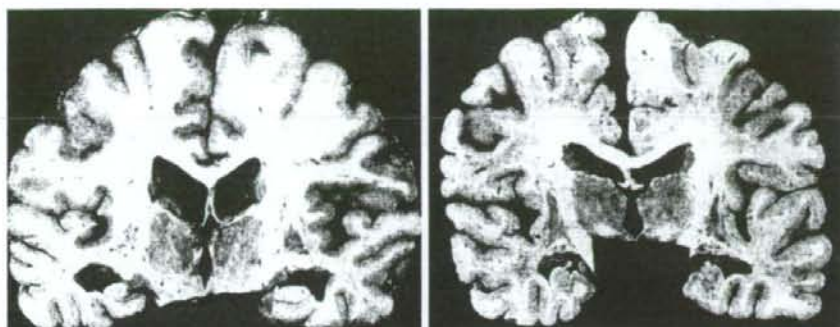


図 2-12 ● アルツハイマー病の肉眼所見 (赤核を通る冠状断)
右のコントロールに比べ、海馬の萎縮が際だっている。

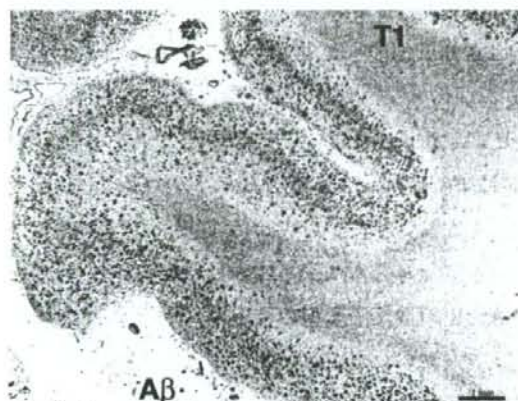


図 2-13 ● アルツハイマー病
第 I 側頭回の抗 Aβ 抗体免疫染色。多数の老人斑の出現をみる。

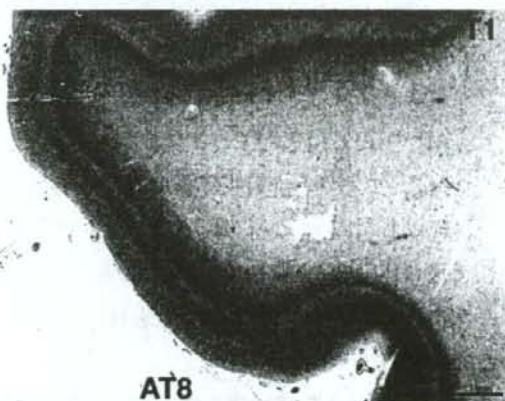


図 2-14 ● アルツハイマー病
第 I 側頭回の抗リン酸化タウ抗体免疫染色。皮質が二層構造をもってび漫性に染色されている。老人斑と一致した陽性所見が多発している。

不可能だが、間接徴候としての嗅内皮質の萎縮 (図 2-12) を検出する試みは、VSRAD (Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease) 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、その原因として移行嗅内皮質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 2-13, 14)。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 のステージ分類をわれわれ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群が 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 2-15)。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。われわれは NFT ステージ IV 以上、

Braak		神経原線維変化ステージ						
		0	I	II	III	IV	V	VI
老人斑	0	MSC (49.9%)			NFTC (8.0%)			
	A							
	B	PSC (21.9%)			ADC (20.1%)			
	C							

図 2-15 ● アルツハイマー型老年性変化による分類

MSC: 微小変化群,
NFTC: 神経原線維変化優位群,
PSC: 老人斑優位群,
ADC: アルツハイマー型変化群

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、この場合われわれの高齢者連続剖検 1,700 例中 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など（認知予備能）が影響することが Nun Study²¹⁾ などにより指摘されている。

AD の 10% が家族性とされるが、 γ セクターゼである presenilin 1, そのホモログである presenilin 2, アミロイド前駆体蛋白 (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 ϵ 4 アリルは 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、 ϵ 4 アリルをも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) レビー小体病=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 よりかはるかに少ないが、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。われわれの連続剖検例中 4 割程度に沈着が認められるが、タウや A β 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 2-16) 点で、生命予後への影響が最も強い²²⁾。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、嗅内皮質、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²³⁾として決められている (図 2-17)。これは、前帯状回・移行嗅内皮質、第二前頭回・第二側頭回・縁上回におけるレビー小体の数を数え、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ビーステージが新たに提唱されている²⁴⁾。われわれの施設では、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、

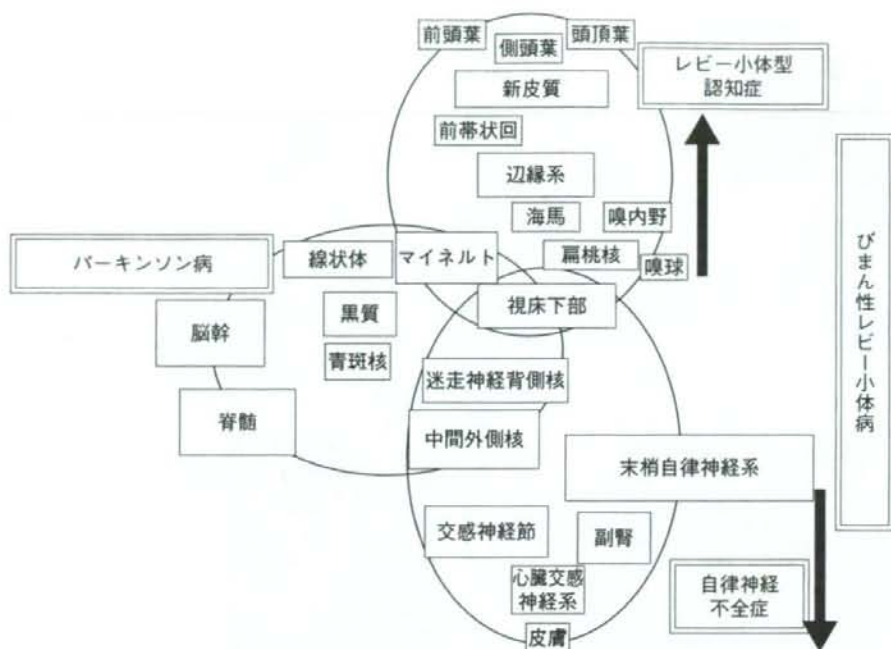


図 2-16 ● レビー小体病は全身疾患である。

(Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. J Neurol. 1990; 237 (3): 197-204.)

ステージ分類を行っている (図 2-18)^{22,25)}。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、われわれ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 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も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型認知症で、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²⁶⁾。

5) 高齢発症タウオパチー

a) 神経原線維変化型老年期認知症 neurofibrillary tangle-predominant form of senile 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、 $A\beta$ 沈着が神経細胞内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 にしかほとんど認められない。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 senile dementia と診断される。われわれの連続

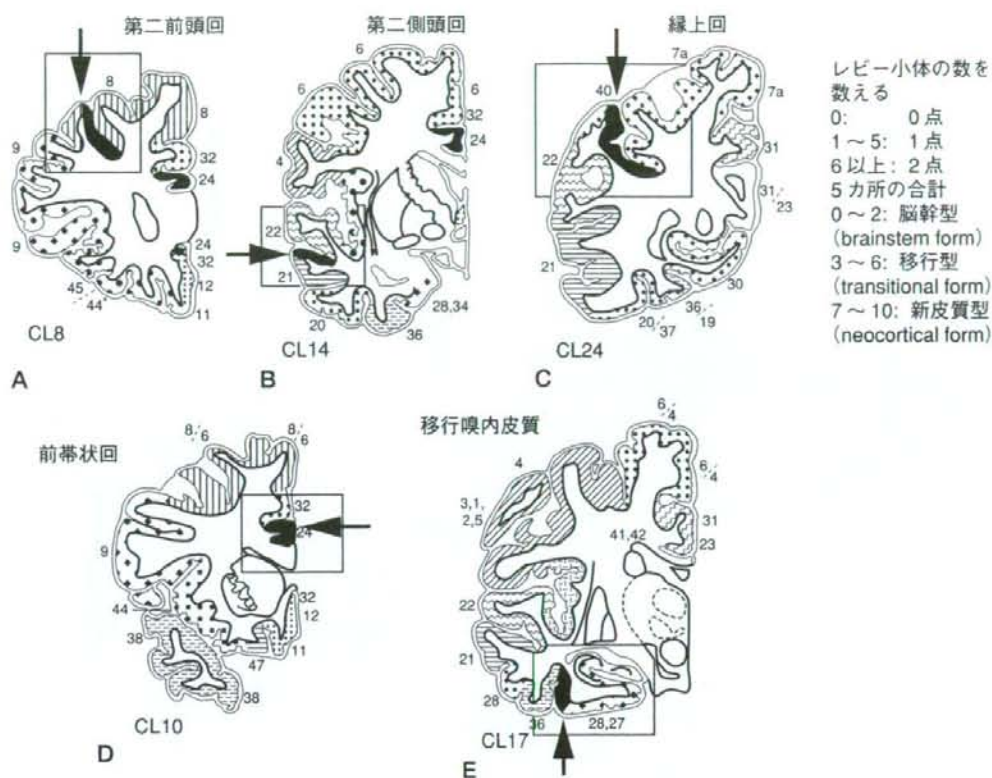


図 2-17 ● レビー小体スコア

レビー小体型認知症第1回コンセンサスガイドラインにおいて制定。濃いアミで塗られた第二前頭回、前帯状回、第二側頭回、移行嗅内皮質、縁上回でレビー小体の数を数え、点数化し、総得点で、脳幹型、移行型、新皮質型に分類する（文献 23 より一部改変）。



Stage	SN Loss of pigment	LB			LB Score	Dement	PA
		ANS (preG)	SN/Stri	Limb./ NeoCx.			
0	-	-	-	-	0		
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0		
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10		
II	+	+/-	+	+/-	0-10	-	-
III	+	+	+	+	0-2 (10)	-	+
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/-

図 2-18 ● 高齢者ブレインバンクレビー小体ステージ

SN: substantia nigra, LB: レビー小体, ANS: autonomic nervous system, Stri: striatum, Limb: limbic, NeoCx: neocortex, Dement: dementia, PA: Parkinsonism

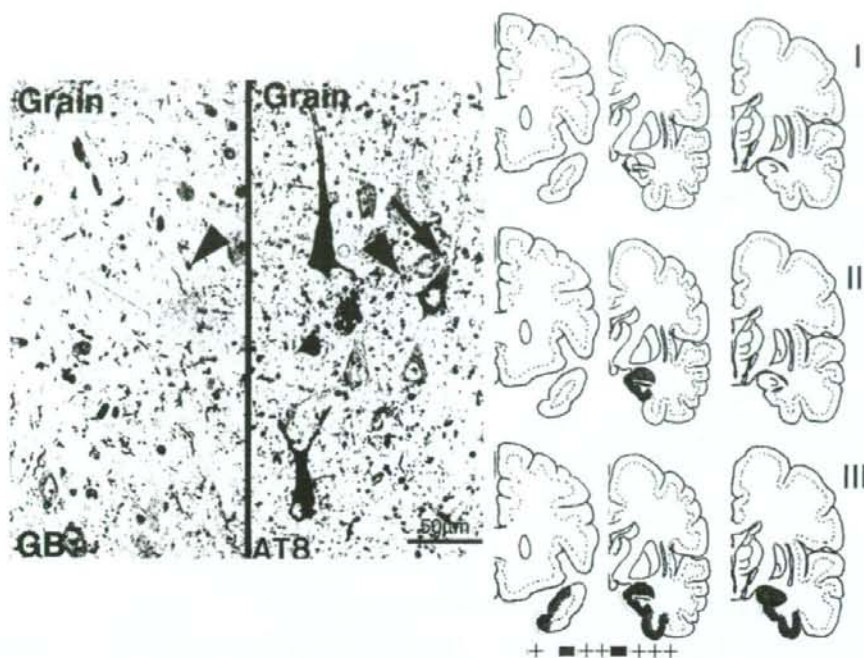


図 2-19 ● 嗜銀顆粒ステージ²⁰⁾

左: GB: Gallyas-Braak染色, AT8: 抗リン酸化タウ抗体免疫染色による嗜銀顆粒 (矢印), 神経原線維変化前駆状態 (pretangle, 矢印) が併存。

右: 嗜銀顆粒のステージ。扁桃核・側頭葉移行部の迂回回に最初に出現し, 進展する。迂回回は最強病変として常に存在する。ステージと認知機能障害はよく相関し, ステージⅢの 96.9%が CDR 0.5 以上の認知機能障害を呈する。

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 (amnesic MCI) の原因の 1つとなる。

b) 嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia: AGD, あるいは dementia with grains)

嗜銀顆粒 (図 2-19) は, 主に 4 リピートタウからなる, Gallyas-Braak 鍍銀染色で, コンマ状を呈する構造である。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, Aβ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²⁷⁾。進展形式より, われわれは, 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 4 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²⁸⁾ (図 2-12)。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よぶが, 在宅高齢者を対象とするわれわれの施設では, 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

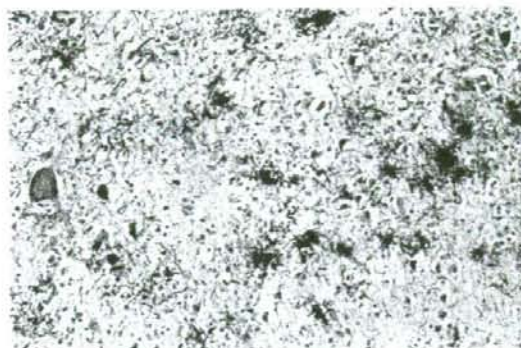


図 2-20 ● Tuft-shaped astrocyte
典型的進行性核上性麻痺の中心前回 (Gallyas-Braak 鍍銀染色)。

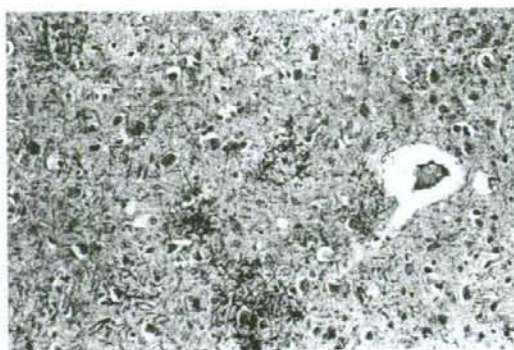


図 2-21 ● astrocytic plaque
典型的皮質基底核変性症の前頭葉に認められたもの。

の統計と一致する。

c) 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 (図 2-20) 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、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 あるいはアルツハイマー型認知症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重要性を有するが、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わけではなく、萎縮の背景病変の解明は今後の課題である。

d) 皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)

精神科領域で後述する Pick 病の 2 型とされていた症例群を、中心前回付近が左右差をもって障害される症候をもとに神経内科領域で疾患概念として新たに打ち出された。astrocytic plaque, 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。頻度としては 1% 以下であるが、寝たきり高齢者のなかでの頻度が高いとする報告があり、われわれの施設が胃瘻交換を引き受けている在宅患者のなかに一定数存在する。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などの運動障害、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、 $A\beta$ 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、われわれはこれらを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。

6) Pick 病 Pick disease (図 2-22)

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

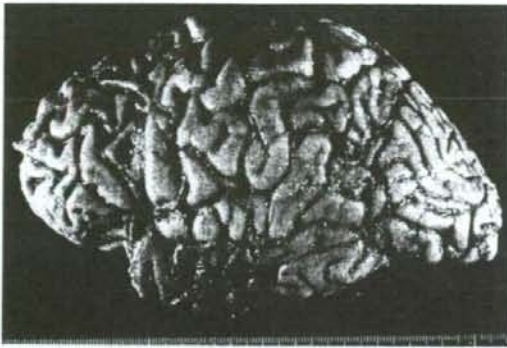


図 2-22 ● Pick 病の肉眼所見

前頭葉，第Ⅱ・Ⅲ側頭回の著明な萎縮を認める。



図 2-23 ● Pick 球

歯状回抗リン酸化タウ抗体免疫染色。球形の封入体に加え，ニューロビルの陽性所見を認める。

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（図 2-23）を伴う Pick 病，Ⅱ型が CBD，Ⅲ型が後述する 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葉型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 病とよび，歴史的名称としての Pick 病は Pick 症候群とよぶ。

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，Pick 球は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，常同行為，無為，病識の欠如，そして意味性認知症 semantic dementia を中核とする言語障害を示し，脱抑制からは，「我が道を往く症候群」ともよばれる。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も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。

7) TDP-43 proteinopathy (認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis with dementia: ALS/D/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: FTLD-U)

TDP-43 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

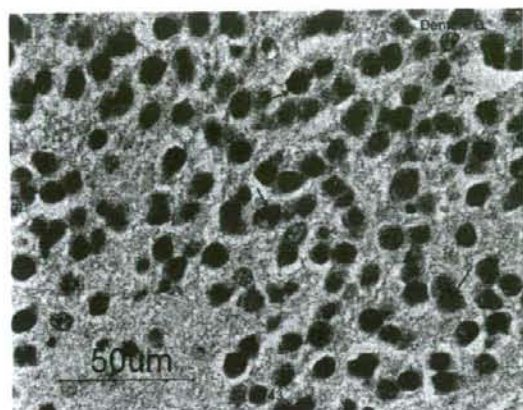


図 2-24 ● 紀伊半島筋萎縮性側索硬化症 (ALS-Kii) 抗 TDP-43 抗体免疫染色

歯状回顆粒細胞層に細胞質内陽性所見(矢印)を認める。核内陽性所見は正常である。

ン化標的物質として同定された²⁹⁾(図 2-24)。その後、TDP-43 遺伝子異常により家族性・孤発性 ALS が発症することが発見され³⁰⁾、これらの疾患の一義的原因と考えられる。

FTLD-U は前述したように、Pick 病のⅢ型と報告されており、前頭側頭葉変性症に分類される。この疾患も、神経内科領域で ALS/ALSD が、精神科領域で FTL-D-U が主に対象となっている結果、全体像がさわめて得られにくい。前頭側頭型認知症、失語に加え、運動ニューロン疾患の要素を伴う場合がある点が、重要である。TDP-43 はその後、AD、DLB、CBD、海馬硬化でも高率に陽性所見が認められることが明らかとなった。さらに、グアム島・紀伊半島の ALS のみならず、パーキンソン病認知症複合体 (Parkinson disease with dementia complex: PDC) でも全例に陽性になることが明らかとなった。現在 TDP43 蛋白蓄積症は、一次性 (ALS/ALSD/FTLD-U)、二次性 (AD、DLB、CBD、海馬硬化など)、複合性 (combined、グアム・紀伊半島の ALS/PDC) の 3 型に分類されている。

8) プリオン病

生体内蛋白であるプリオン (正常プリオン; Pr^C) が、立体構造が変化することで不溶性を獲得し (病的プリオン; Pr^{Sc})、蓄積することで神経変性をきたす。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 2-25) と、クル斑とよばれる Pr^{Sc}より構成されるアミロイド斑を主体とする Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (以下 GSS) に分類される。元来人口 100 万対 1 程度のまれな病態であるが、ヒト死後乾燥硬膜移植による医原性 CJD が本邦では多発した。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、ヒト死後脳を宗教的意味で食し発症したことから、食物連鎖での禁忌事項と考えられる。最近では、牛骨粉を餌とした牛に狂牛病として発症し、その牛骨粉によりさらに感染が拡大し、感染牛を食した人が変異型 CJD (vCJD) として発症したと想定されている。vCJD は、花冠状プリオン斑とよばれるきわめて特殊な病理を呈する。これら医原性ならびに 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

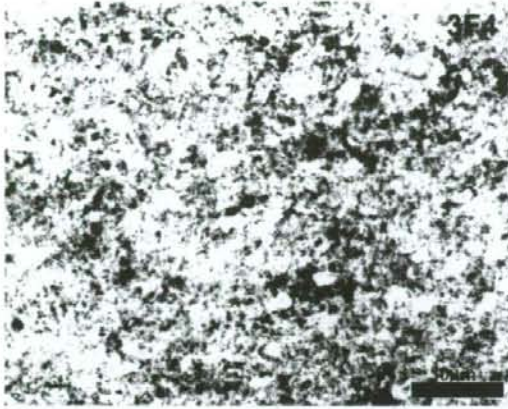


図 2-25 クロイツフェルト-ヤコブ病
抗プリオン抗体免疫染色所見. シナプス型沈着を認める.

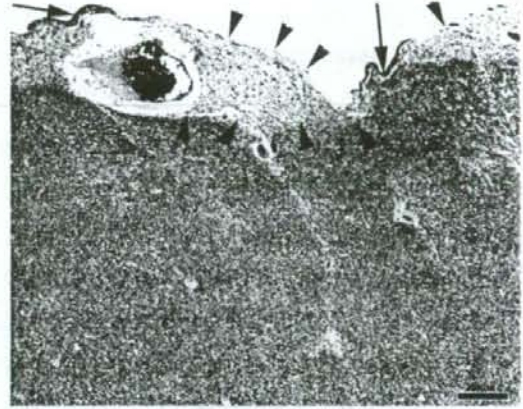


図 2-26 高齢者の側脳室前角
脳室上衣 (矢印) は部分的にしか覆っていない。脳室上衣のない部位は星状膠細胞が増殖し覆っているが、白質はグリオシス (矢尻) により、脳室壁からは遠ざけられている。

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、確定診断には生化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、表現型が規定される。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 の視床型とよばれる、昔視床変性症とよ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 が最も頻率的に高い。この表現型は病初期には緩徐進行性であるため、物忘れ外来で AD, DLB の診断を受ける場合が多いが、MRI 拡散強調画像で、皮質がび漫性に高輝度を呈することで、鑑別可能である。

e. 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 2-6) 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ので、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。

CT でみられ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、十分な耐水性を維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。

f. 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。脳槽シンチなど臨床画像と、髄液タップテストなどによるダイナミズムの解析結果を、剖検時の病理学的検査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 とよばれる不規則な壁をもった拡大 (図 2-26)、V sign とよばれる形態機能画像での Sylvius 裂周囲血流低下に相応する、Sylvius 裂の拡大、弓隆部の萎縮が目立たないことなど、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。

g. 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、認知症とは特に優位半球尾状核が戦略拠点となりうる。基底核が主座となる変性疾患として、ハンチントン病、多系統萎縮症があり、ともに高齢者で物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も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 PET (PIB) で、初期より A β 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。

h. 視床

認知症の責任病巣としては、脳血管性認知症の戦略拠点の 1 つである。またプリオン病のなかで 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) では病変の主座となる。また、vCJD で T2 強調画像、FLAIR、拡散強調画像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。

i. 脳幹

PD で、脳幹病変のみで認知症をきた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²⁴⁾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。

j. 小脳

認知障害との関与の可能性はおもに functional MRI など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。

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ときに認知症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1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、髄液循環障害など、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）、さらに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・組織学的にうま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測することは、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、腎臓など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、われわれはこの作業を動的神経病理 *dynamic neuropathology* と命名している。

〈村山繁雄 齊藤祐子〉

2. 神経化学

アルツハイマー病 (AD) 脳で最も顕著に減少する神経伝達物質はアセチルコリン (ACh) であり、コリン作動性神経の障害については詳細に解析されている。1970年から1980年代にかけてコリン作動性神経の障害が記憶・認知能力に深く関わることが報告された³¹⁻³⁴⁾のを契機にコリン仮説が誕生した。実際にAD脳ではコリン作動性神経系の異常が際立って起こる。すなわち、前脳基底部のマイネルト基底核 *basal nucleus of Meynert* から大脳皮質、および中隔核 *septal nucleus* やブローカの対角帯核 *nucleus of the diagonal band of Broca* から海馬体に投射するコリン作動性の神経細胞の変性・脱落が起こり、結果として大脳皮質・海馬への入力が強いつまり障害を受け、ACh量の低下が起こる³⁵⁻³⁸⁾。このように低下したAChを補充し認知症症状を緩和する目的で開発されたのがドネペジルをはじめとしたAChエステラーゼ (AChE) 阻害薬である。実際、AChE阻害薬がシナプス後膜の受容体に結合するACh量を増加させ神経伝達効率を高めるとコリン作動性入力が増加され認知障害が軽減することや、パーキンソン病のL-dopa投与の成功例を考えれば、AChのみならずその他の神経伝達物質の機能的・病理的变化を理解し、補充療法を検討し認知障害や認知症の行動・心理症状を緩和するための臨床応用へつなげることの意義は大きい。