

脊髄小脳変性症の病理

齊藤 祐子



Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 27 No. 1 2009年1月1日発行

中外医学社

脊髄小脳変性症の病理

齊藤 祐子

歴史

脊髄小脳変性症(SCD)は、1863年Friedreichにより、梅毒感染による脊髄癆(tabes dorsalis)より分離されるかた

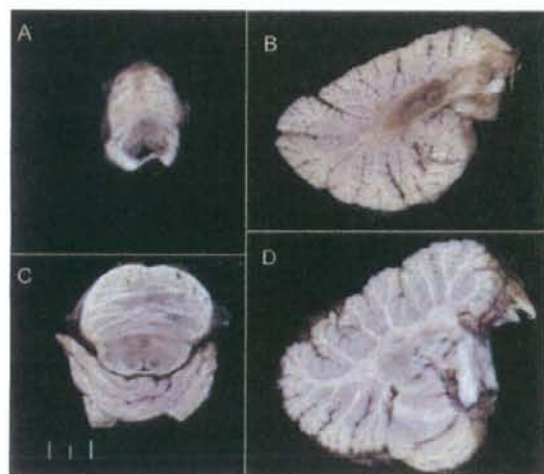
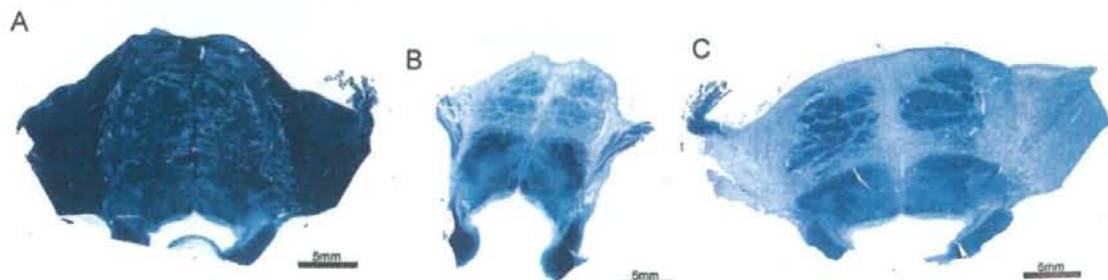


図1 多系統萎縮症における橋・小脳の萎縮。橋・中小脳脚・小脳白質の萎縮が著明である。歯状核は褐色調を呈している。A, B: 経過約5年のMSA症例の橋水平断, 歯状核をとる小脳矢状断。C, D: それぞれのコントロール。

図2 多系統萎縮症における橋の変性。十字サインは、下行路(錐体路)が比較的保たれ、被蓋が残ることに相応するが、腹側の十字の縦の線がなぜ形成されるかは、病理学的には不明。A: コントロール, B: 経過約19年, C: 経過約2年のMSA症例。橋中部の髄鞘染色(Klüver-Barrera染色)セミマクロ像。



ちで、Friedreich失調症が記載されたことで確立した疾患群である。中核となるのは運動障害であり、脊髄に由来する運動・感覚障害と、小脳に由来する小脳症状が、さまざまな程度で組み合わせる。孤発性、遺伝性の分類に加え、脊髄求心性変性、脊髄遠心性変性、小脳皮質の変性が分子層・Purkinje細胞層・顆粒細胞層の三層変性のかたちをとるか、それともそれぞれの層に特異的な変性型をとるか等に加え、神経病理学的病変の強さにより、分類が乱立する結果を招いた^{1,2)}。しかし現在は、蓄積する異常蛋白の種類と、責任遺伝子による分類で、整理が行われている。SCDの神経病理は特に本邦から詳細な記載がなされてきた³⁾。本稿では本邦で頻度の高い疾患のうち、孤発性の代表として多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)小脳亜型(C)、遺伝性の代表として、SCA 3/MJD(常染色体優性で3番目に遺伝子座が同定されたSCD、別名Machado-Joseph病)の病理を概説する。そして小脳遠心性変性の代表として歯状核赤核淡蒼球視床下核萎縮症(DRPLA)、また純粋な小脳症状を呈する疾患の代表としてSCA 6の病理についてもふれる。それぞれの疾患の詳細は各論を参照されたい。

さいとう ゆうこ 東京都老人医療センター/剖検病理科

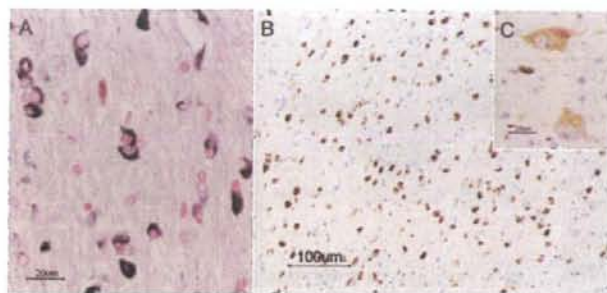


図3 多系統萎縮症の橋におけるグリア内封入体。A: Gallyas-Braak染色, B, C: 抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色, オリゴデンドログリアと考えられる細胞の細胞質, 時に核内に, Gallyas-Braak染色(A), 抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(B, C)免疫染色陽性封入体が観察される。同様の封入体は, 神経細胞内にも出現する(C)。

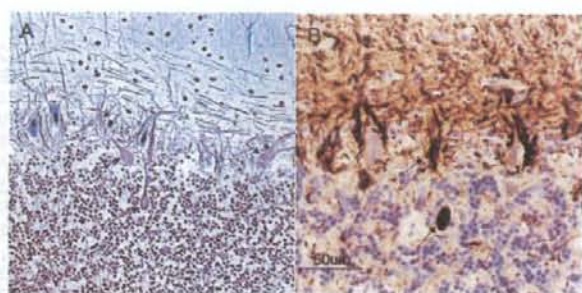


図5 多系統萎縮症の小脳皮質変性。A: Bodian染色, B: 抗リン酸化ニューロフィラメント抗体免疫染色, Torpedo(Purkinje細胞の近位軸索腫大)(矢印)と, empty basket(Purkinje細胞が脱落后もbasket fiberは残存し, 空の籠状となる)(二重矢印)の存在が, 典型的な小脳変性の所見である。

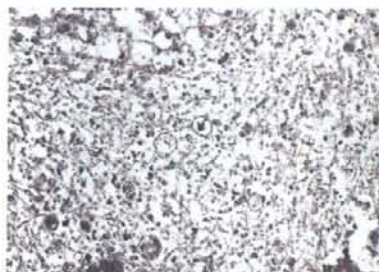


図4 多系統萎縮症におけるグリア内封入体の電顕像。線維状構造に顆粒が付着する構成物が, ランダムに配列し, オルガネラを巻き込むかたちをとる。

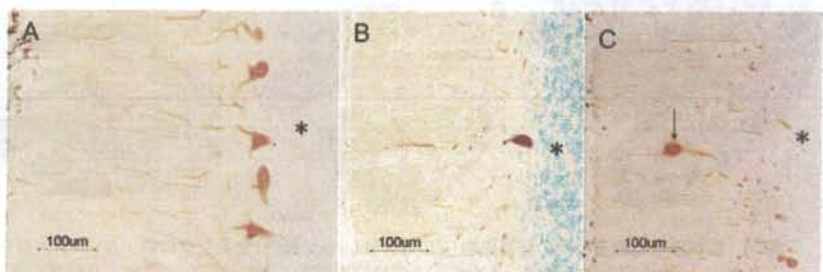


図6 SCA3/MJD(B)およびSCA6(C)における小脳皮質変性。星印は顆粒細胞層, コントロール(A)に比べ, Purkinje細胞(PC)の脱落が明らかであるが, SCA3/MJDでの程度は比較的軽い。SCA6ではPCの脱落に加え異所性PC(矢印)を認める。カルバインディンは小脳系ではPCに特異的に発現しているため, PCの胞体や突起を描出するのに有用である。

MSA

孤発性SCD中, 頻度が最も高く, かつSCDの古典系としてのオリープ橋小脳萎縮症(OPCA)の大部分を含有する。現在この臨床病理型はMSA-Cに分類されている。橋と小脳萎縮が基本であり(図1), 橋被蓋と下行路が比較的保たれる(図2)ことがMRI上の十字サインの基本と考えられているが, 腹側の十字線の形態的基盤は明確ではない, 病理学的にはオリゴデンドログリア内のglial cytoplasmic inclusion(GCI)が特異的に認められる⁴⁾(図3)。GCIはその後 α シヌクレインがリン酸化し⁵⁾, ユビキチン化し, グリア細胞内, 神経細胞内に蓄積する病態であることが明らかとなった。パーキンソン病のLewy小体と同様であるが, 本封入体は, Gallyas-Braak 鍍銀染色等で陽性に染色されること, オリゴデンドログリア細胞質内封入

体が神経細胞質内封入体を凌駕すること, 細胞質内だけでなく核内封入体が出現すること, グリア細胞内, 神経細胞質内封入体が微細形態的にも差違が認められないこと(図4)が特徴である。本疾患の小脳は, 小脳三層変性の原型であり, torpedo, empty basket等のPurkinje細胞の脱落に伴う所見(図5)や, 小脳皮質萎縮と顆粒細胞の減少等が特徴である。

OPCAは, MSAの一型にすぎず, 黒質線条体変性症(SND), Shy-Drager症候群(SDS)と臨床病理学的に診断されてきたものを含有する。その根拠は上述の封入体の存在と, これらの病型が強弱を持ちながらも重なり合って存在するという, 臨床神経病理学的事実に基づく。OPCAは脊髄求心性変性の代表とされている。

この過程で明らかになったことは, SCDという分類は, 疾患の一部の神経症状をとりあげているのに過ぎないとい

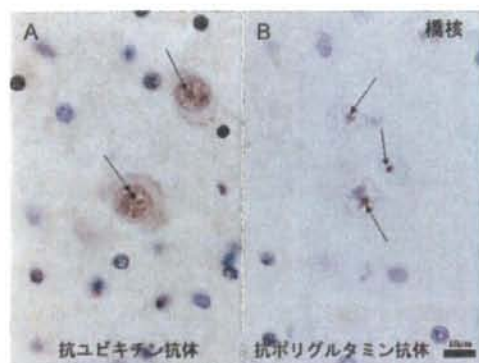


図7 ポリグルタミン陽性核内封入体。ポリグルタミン病では、異常ポリグルタミンを認識する抗体で、核内封入体が検出されることが、診断的意味を有する。A: 抗ユビキチン抗体免疫染色, B: 抗ポリグルタミン抗体(1C2)免疫染色による橋核神経細胞における核内封入体(矢印)。

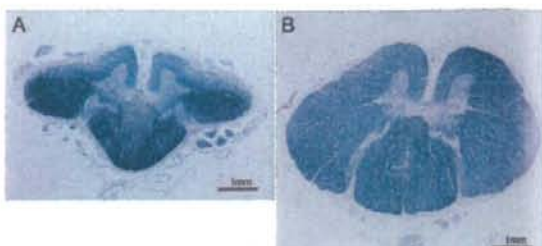


図8 SCA3/MJD症例の脊髄萎縮。SCA3/MJDでは、胸髄に特に強調された脊髄萎縮を呈する。A: SCA3/MJD症例, B: コントロールの胸髄, 髄鞘染色(Klüver-Barrera染色)セミマクロ像。

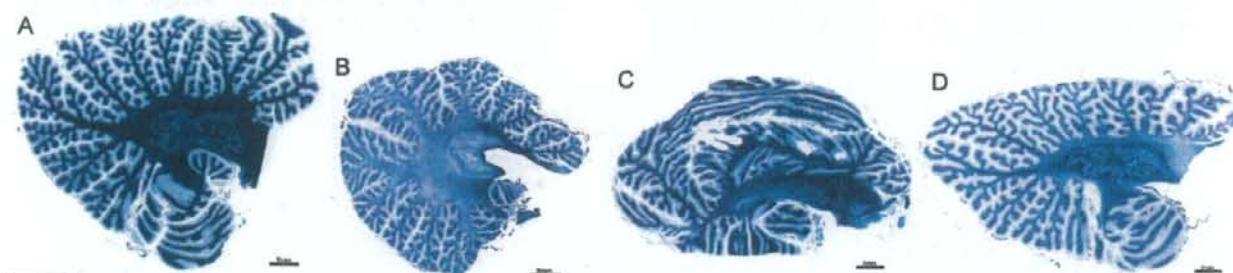


図9 歯状核をとる小脳の髄鞘染色(Klüver-Barrera染色)セミマクロ像。A: コントロール, B: 歯状核赤核淡蒼球視床下核萎縮症(DRPLA)の小脳歯状核変性。上小脳脚の開始線維である歯状核門が変性により髄鞘が認められず、小脳歯状核の輪郭が分からなくなっている。本例はミオクロヌスてんかんによるPurkinje細胞脱落も著明であり、歯状核門の他の白質変性も目立つ。C: SCA3/MJD症例。皮質・白質・歯状核ともに障害されている。D: 多系統萎縮症小脳亜型(C)。小脳白質の変性が目立ち、歯状核門は比較的保たれている。

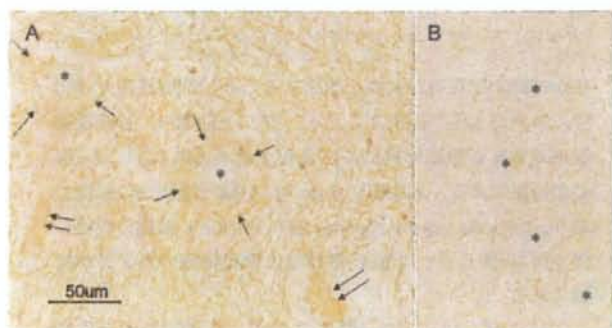


図10 グルモース変性。小脳歯状核の細胞脱落に比し、Purkinje細胞(PC)が比較的保たれる時、PCの終末が、代償的増殖を示す結果認められる病的変化と考えられている。抗カルバインディン抗体陽性であり、電子顕微鏡的にもPCに特有の構造を確認できる。A: SCA3/MJD症例, B: コントロールの抗カルバインディン抗体免疫染色。グルモース変性では陽性の構造が歯状核の神経細胞(星印)を取り巻いたり(矢印)、神経細胞が消失した痕に集簇してみられる(二重矢印)(A)。コントロールでは歯状核の神経細胞(星印)周囲に陽性構造は目立たない(B)。

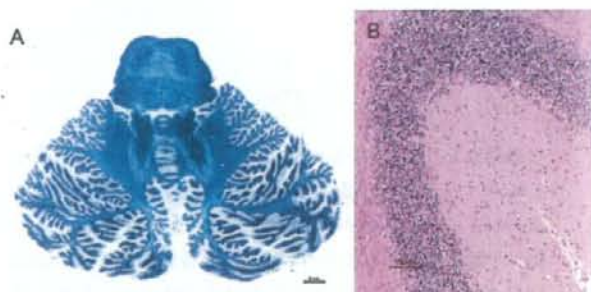


図11 SCA6の病理。A: 小脳皮質・白質・歯状核・橋をとるレベルの水平断の髄鞘染色セミマクロ像。小脳皮質は萎縮し、歯状核・橋は保たれている。B: 小脳皮質のHE染色。Purkinje細胞は著明に減少している。

う点である。

SCA 3/MJD

家族性 SCD では本邦で頻度が最も高い。かつて Marie 病 (spinopontine atrophy) として分類された疾患である。その後、DRPLA との分離には、責任遺伝子の CAG repeat の増加による遺伝子診断が決定的となった。Luys 体 (視床下核)・淡蒼球 (内節優位)・黒質・動眼神経核・前庭神経核・孤束核・橋核・迷走神経背側核・小脳歯状核・脊髄前角・Clarke 柱・脊髄小脳路・後索・脊髄前根・後根・後根神経節などが障害される。大脳皮質・視床・被殻・下オリーブ核・錐体路は比較的保たれる。臨床的に痙性が強いが皮質脊髄路には明らかな変性はない。小脳皮質変性の評価について、小脳内では Purkinje 細胞に特異的に発現している抗カルバインディン抗体免疫染色が汎用されており、本疾患でも皮質変性を認めることができる (図 6)。また、ポリグルタミンを認識する抗体 (1C2) により、核内封入体を確認することが診断的価値を持つ (図 7)。脳幹は全体的に小さい。脊髄は、特に胸髄の萎縮が著しく (図 8)、脊髄橋萎縮症の命名の由来である。後述する歯状核にも変性があり、脊髄求心系・遠心系病理の合併を示す。

DRPLA

歯状核・歯状核門・上小脳脚・赤核と、それが投射する小脳遠心系と淡蒼球・Luys 体 (視床下核) が障害される。小脳皮質は障害されず、遠心系の首座である歯状核の変性 (図 9) を伴うのが基本で、きわめて強いグルモース変性⁶⁾を示す (図 10)。淡蒼球は外節優位に障害され、上記の SCA 3/MJD と異なる。脳幹は全体的に小さく被蓋部に萎縮が目立つ。黒質は SCA 3/MJD と比べて保たれる。本疾患も遺伝子的に解明されるまでは、多くの診断名や分類が付与されてきた。病変部位では、ユビキチンあるいはポリグルタミンに対する抗体 (1C2) で、神経細胞の核内に封入体を認める。脊髄小脳系に限定されているわけではないが、小脳遠心系変性の原型とされる。

SCA 6

SCA 6 は Holmes 型遺伝性小脳皮質萎縮症といわれている疾患で、わが国では SCA 3 について多い遺伝性脊髄小

脳萎縮症である。虫部と前葉に強調された小脳皮質の Purkinje 細胞の高度の脱落がみられ (図 11)、残存 Purkinje 細胞については異所性配置 (図 6C)、不規則な形態の核、膨らんだ樹状突起などが記載されている。小脳顆粒細胞層と下オリーブ核にも比較的軽度ながら障害がみられ、罹病期間と相関する。橋は保たれる。歯状核にはグリオーシスがあるが神経細胞脱落は明瞭ではない。臨床的には錐体外路症状の記載もあるが、それに相当する病理は明らかではない⁷⁾。ユビキチン陽性封入体は認められないが、Purkinje 細胞に CACNA1A 蛋白に対する抗体で染色される細胞質内封入体が認められると報告されている⁸⁾。

むすび

SCD の代表症例と代表病理について述べた。臨床病理学的観察に基づき行われてきた分類と、遺伝子診断による分類を正確に組み合わせることが重要であることはいうまでもないが、責任遺伝子の生物学的機能が少数の例外を除いて分かっているだけでなく、遺伝子異常により、その下流に何がおきているかについても不明である。また、MSA に関しては、 α シヌクレイン遺伝子変異では臨床表現形が得られず、鍍銀染色陽性である点は、依然としてより本質的な他の因子が存在する可能性を示唆する。

今後総合的アプローチが重要な分野である。

文 献

- 1) Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain*. 1982; 105: 1-28.
- 2) Greenfield JG. The spino-cerebellar degeneration. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1954.
- 3) Iwabuchi K, Tsuchiya K, Uchiyama T, et al. Autosomal dominant spinocerebellar degenerations. Clinical, pathological, and genetic correlations. *Rev Neurol (Paris)*. 1999; 155: 255-70.
- 4) Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: a review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57: 1099-111.
- 5) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. Alpha-synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol*. 2002; 4: 160-4.
- 6) Arai N, Amano N, Iwabuchi K, et al. Three categories of the degenerative appearance of the human cerebellar dentate nucleus. A morphometric and morphological study. *J Neurol Sci*. 1988; 83: 129-43.
- 7) Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol*. 1997; 42: 933-50.
- 8) Ishikawa K, Watanabe M, Yoshizawa K, et al. Clinical, neuropathological, and molecular study in two families with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 86-9.

認知症 テキストブック

日本認知症学会

編

中外医学社

はあまり低下はなく、年齢層を比較すると1956年の成績が最もよいことを示している。これは、出生時代の違いによる教育程度や文化の差異による年代差が出たものと評価されている。また、コホート毎に有意差も存在する。

以上のように老化に伴う認知機能や知能を研究・分類する学問領域は、これまでの調査研究を統計学的に解析することによって裏付けられたものであり、今後の学問の発展による新たな認知機能の分類や、脳の局所解剖・生理学の新知見の出現により変更される可能性がある。

〈三木哲郎〉

C 認知症の病態

1. 神経病理

認知症の原因となる脳の加齢性変化は、循環障害、異常蛋白の蓄積（アミロイドβ蛋白、タウ、αシヌクレイン、TDP-43など）、髄液循環障害、外傷などの多因子が、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、連続性に進行する形をとり、一定の域値を超え症状を出すと病的と評価される。したがって、（臨床・画像・病理連関を総合した）動的神経病理によるアプローチが必須である。本稿は東京都老人医療センター・東京都老人総合研究所の約1,700例のデータを基礎としている。剖検例の平均年齢は80.5歳、男女比7:6である。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%あり、認知機能が正常と考えられる症例は35%に過ぎず、残り10%は認知機能が判断できない群である¹³⁾。高齢者では、認知機能に障害がある症例のほうがない症例より頻度が高い。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ほう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。

a. 硬膜：慢性硬膜下血腫

頭蓋内静脈は、すべ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2-1）を形成する。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CTでは髄液との信号差がわからなくなり、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機転が、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



図 2-1 ● 両側前頭部慢性硬膜下血腫

的効果をもつ点に留意が必要である。硬膜下血腫は、治療可能な認知症として最低限 CT での除外が必要である。

b. くも膜下腔と髄膜: 慢性髄膜炎

慢性髄膜炎は、認知症の原因となることがある¹⁴⁾。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重要である。

くも膜下出血後のヘモジエリン沈着は、脳表ヘモジエリン沈着症 marginal hemosiderosis とよばれ、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起こし、後述する正常圧水頭症の原因の1つとなる。

c. 頭蓋内血管: 動脈硬化・脳血管性認知症・アミロイドアンギオパチー

頭蓋内血管はすべて、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。くも膜下腔の血管はくも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、栄養血管をもたず、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 をもち、アストログリア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。

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・代謝障害から認知症の原因となりうる。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

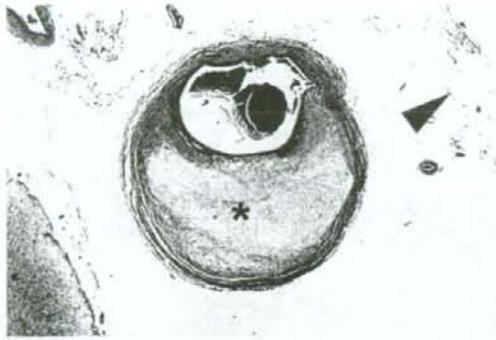


図 2-2 ● 頭蓋内血管粥状硬化

くも膜 (矢尻) により宙づりでくも膜下腔に存在。
星印: 粥腫

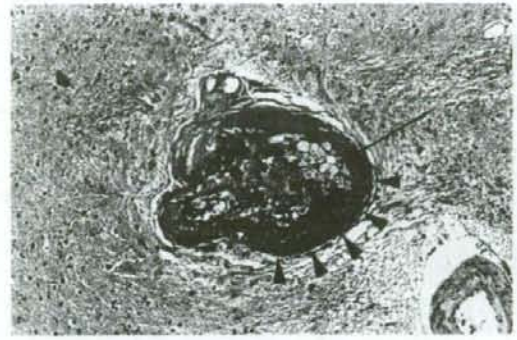


図 2-3 ● 小血管病変 (lipohyalinosis)

小血管の筋層が硝子化変性 (ヒアリン化, 矢尻) を起こし, 内膜直下に脂肪 (リポ) 顆粒細胞 (矢印) の集簇をみる。

つぎ, コレステロール値は, 300 mg/dl 以下であればほとんど影響しない¹⁵⁾。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 2-2)。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。

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, 吻合をも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 1 つを形成し, 優位半球の Papez の回路 (海馬-脳弓-乳頭体-乳頭視床路-視床前核-帯状回-海馬), Yakovlev の回路 (扁桃体-視床背内側核-前頭葉眼窩面皮質-鉤状束-側頭葉皮質前部-扁桃体), 尾状核病変が有名である。

病理学的には, lipohyalinosis (血管壊死) (図 2-3) の所見がよく知られており, 血管壁の平滑筋細胞が壊死による硝子化変性を起こし, 貪食細胞として脂肪顆粒細胞が出現してくる。ラクナ梗塞 (図 2-4) の原因として Fisher により記載された¹⁶⁾。このラクナ梗塞が多発している病態は *état lacunair* とよばれる。小血管病変としてはその他に, 偽動脈瘤様腫大, 血管壊死などにより小出血 (microbleeding) を起こし (図 2-5), 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出す頻度は比較的低く, 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 2-6) の原因となり,

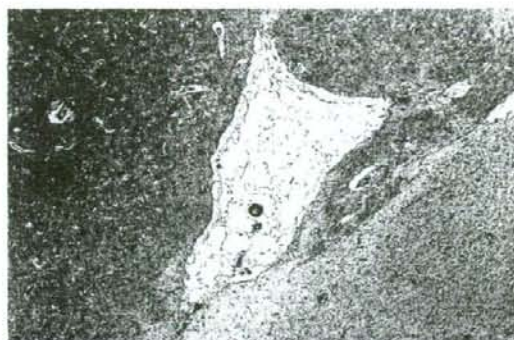


図 2-4 ● ラクナ梗塞

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。



図 2-5 ● 血管壊死

血管壁が壊死を起こし (矢印), 周囲に出血を伴う。周囲にラクナ梗塞 (矢尻) が多発。

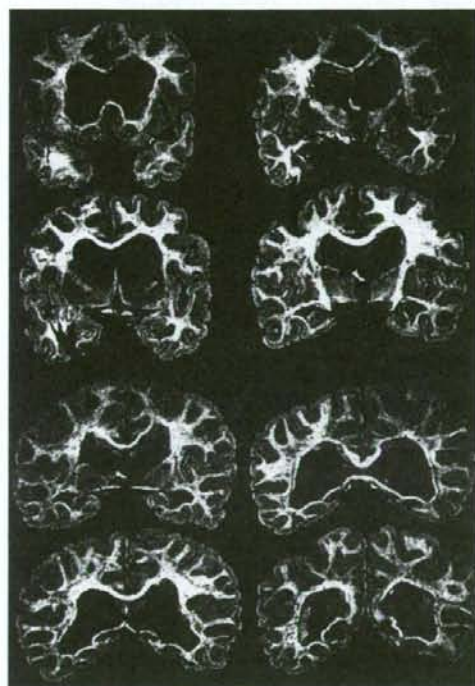


図 2-6 ● Binswanger 型白質脳症

卵円中心をはじめとする大脳白質が著しく萎縮し、脳梁も萎縮がみられる。一方、脳室壁には scalloping とよばれる、水頭症のときに認められる所見が存在する。本例は脳槽シンチグラフィでは脳室への逆流と滞留を認めている。脳室拡大と脳萎縮が起きた場合、髄液循環は当然障害を受け、それが一次的か二次的かの見極めが重要で、本例の場合白質の組織学的所見は血管周囲の不全軟化の集合で、Binswanger 型白質脳症の所見に一致する。

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* とよばれ、血管障害とは区別される。

3) 動脈瘤

脳動脈瘤 (図 2-7) の形成は、先天性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、うちくも膜下出血を

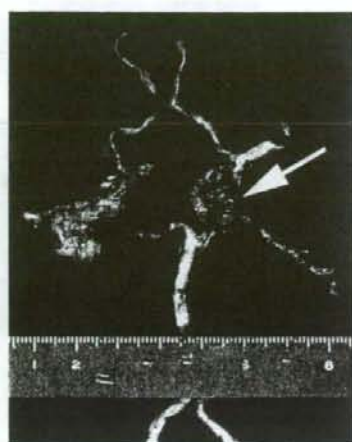


図 2-7 ● 破裂動脈瘤

左後交通動脈に形成されている。

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もとでだが、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、脳表ヘモジエリン沈着の3つの要素で認知症の原因となる。

4) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA)

老人斑を形成するアミロイドベータ蛋白 (以下 $A\beta$) 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、血管アミロイドは血管平滑筋ではなく神経細胞由来と考えられている。

$A\beta$ は、アミロイド前駆体蛋白 amyloid precursor protein (APP) より、N末が β 切断、C末が γ 切断を受け分泌される。切断酵素は β secretase, γ secretase とよばれ、抗AD薬開発のターゲットとなっている (I. 総論の図2-31, 49頁参照)。C末の差で、 $A\beta_{1-40}$ と $1-42$ の2種が形成され、血管アミロイドは $A\beta_{1-40}$ が主成分、脳実質沈着は $A\beta_{1-42}$ が主体である。

われわれの連続剖検例中、血管に $A\beta$ 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) ϵ_4 アリルをヘテロでもつとCAA頻度が6割に、ホモでもつと頻度が8割に上昇する。また ϵ_2 アリルは出血陽性例に有意に多くみられ、CAA出血の危険因子とする既報を支持する。CAAの出現はくも膜下腔 (図2-8) と大脳・小脳皮質の血管にはほぼ限られている。また大脳皮質では頭頂・後頭葉に頻度が高い。皮質下出血の形をとり、アミロイド沈着部位とは必ずしも一致しないが、その理由はよくわかってはいない。

CAA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がしばしばである。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。

CAAはアルツハイマー病 (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



図 2-8 ● アミロイドアンギオパチー
嗅内皮質くも膜下腔小血管に認められた平滑筋層への沈着（抗アミロイドβ抗体免疫染色）

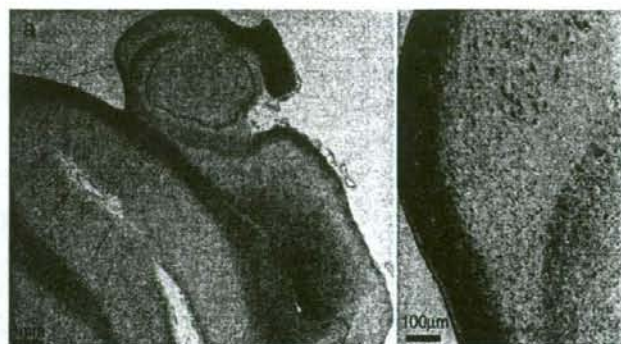


図 2-9 ● 海馬硬化
海馬 CA1 sector の萎縮 (a, 矢印) と神経細胞脱落 (b) を認める。

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。したがって、CAA 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 Aβ を用いたワクチン療法による脳炎患者の病理からは CAA は除去されず、SP 内 Aβ とは代謝経路が異なることが指摘されている。

CAA は、先述した小血管病変の危険因子が存在するときに、相加的に病態が悪化することが知られている。CAA で脳卒中歴をも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。したがって、CAA 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。CAA はアミロイド PET [例えば Pittsburgh Compound B (PIB) を用いた PET] 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 (通常前頭・側頭・頭頂葉優位である) 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。

d. 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，TDP-43 プロテインオパチー，プリオン病

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よび、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。これのみが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、Lund-and Manchester groups により分類されている¹⁷⁾が、頻度は極めて少ない。

2) 海馬硬化 hippocampal sclerosis

欧米では認知症の原因疾患の主要な 1 つとされ、海馬の CA1、いわゆる Sommer 切痕とよばれる、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が大部分を占める (図 2-9)。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よばれる。報告当初は、加齢に

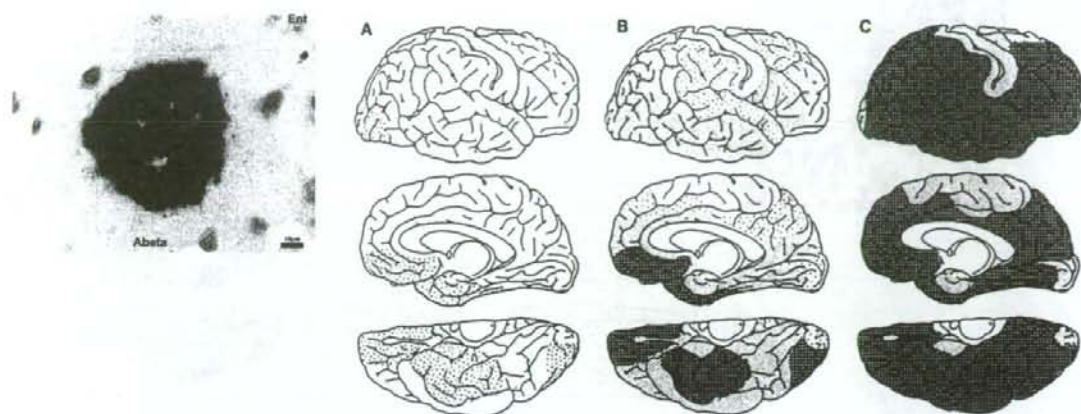


図 2-10 ● Braak の老人斑ステージ

左: 抗アミロイドβ蛋白抗体免疫染色で描出された老人斑。右: Braak らの老人斑ステージ。
A から C へと進展 (文献 18 より一部改変)

に伴い、幼児の熱性痙攣に匹敵するような、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・呼吸不全など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など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など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が複雑であるためか、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も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¹⁸⁾。本邦で問題とならない理由の 1 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。

3) アルツハイマー病 (AD)

中枢神経系において、蛋白の翻訳後修飾や処理の異常によりその蛋白が蓄積し細胞障害が起き、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 Aβ, タウ, αシヌクレインの 3 つで、このうち Aβ のみが古典的アミロイドの定義を満たし、Aβ アミロイドーシスとよばれ、他の 2 つは、タウオパチー, αシヌクレイノパチーとよばれる。新皮質においては、Aβ 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。最近 TDP43 が、TDP43 プロテノパチーとして加わった。

Aβ の脳実質沈着の主座は大脳新皮質で SP を形成し (図 2-10), 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¹⁹⁾。

脳実質, 血管壁内 Aβ 沈着の可視化は、前述したように PIB である程度可能となった。また、髄液 Aβ₄₂ 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描出される, 変性突起よりなる SP は neuritic plaque (NP) とよばれる。新皮質における NP 密度で AD を診断しようとするのが CERAD 分類で、

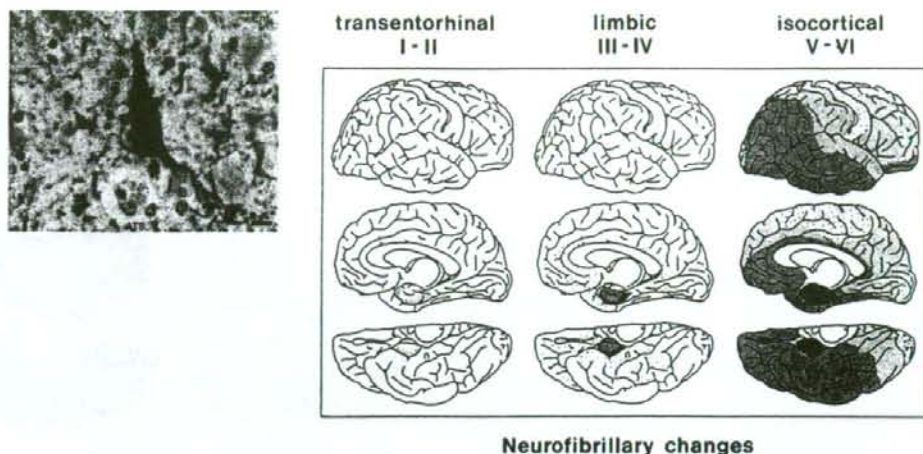


図 2-11 ● Braak の神経原線維変化ステージ

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

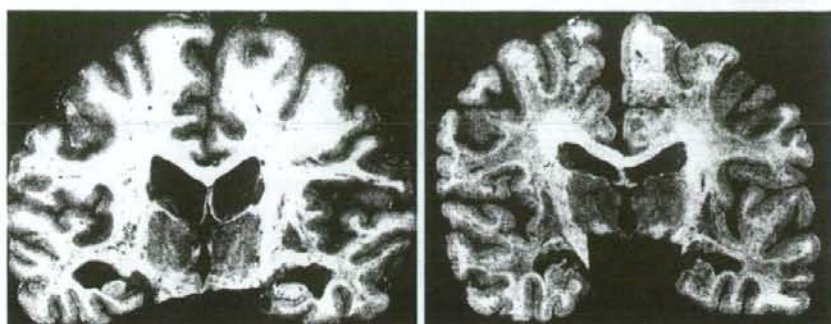


図 2-12 ●アルツハイマー病の肉眼所見 (赤核を通る冠状断)
右のコントロールに比べ、海馬の萎縮が際だっている。

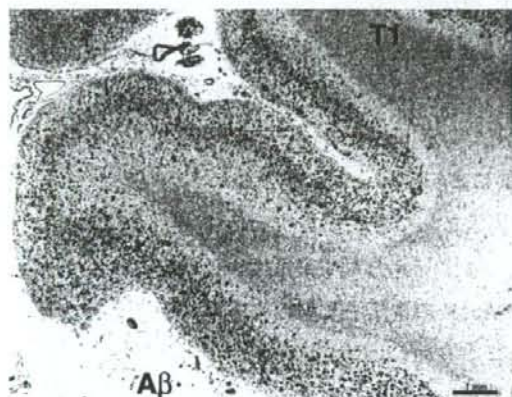


図 2-13 ●アルツハイマー病
第 I 側頭回の抗 Aβ 抗体免疫染色。多数の老人斑の出現をみる。

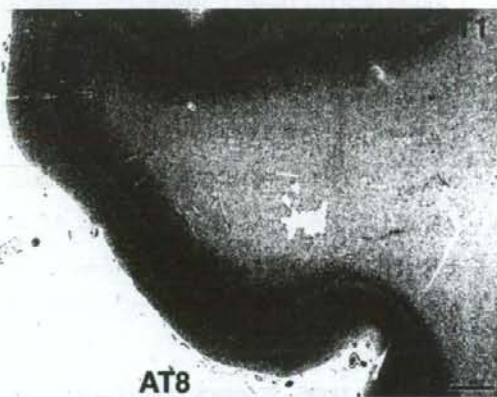


図 2-14 ●アルツハイマー病
第 I 側頭回の抗リン酸化タウ抗体免疫染色。皮質が二層構造をもってび漫性に染色されている。老人斑と一致した陽性所見が多発している。

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	
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、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 セクレターゼである 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 $A\beta$ 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、

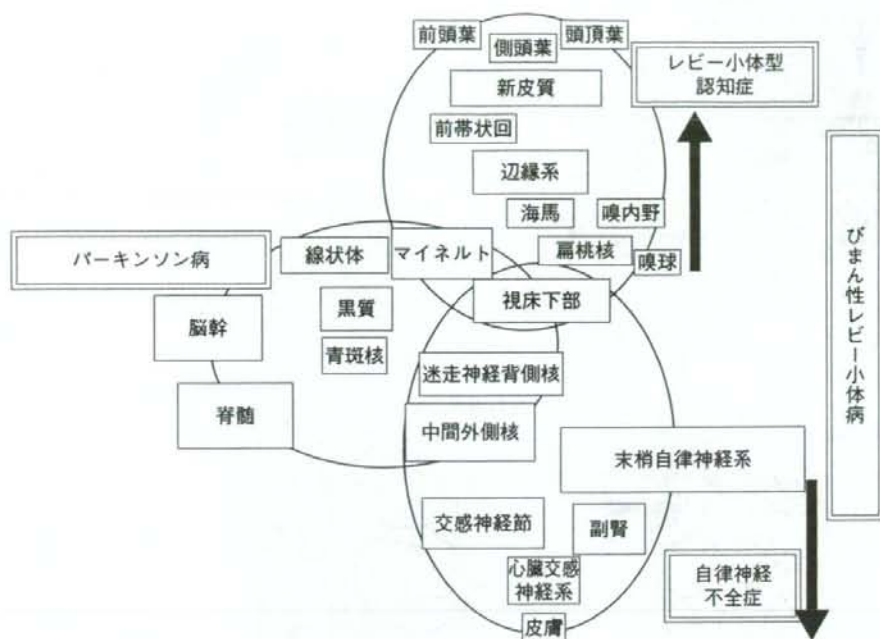


図 2-16 ● レビー小体病は全身疾患である。

(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

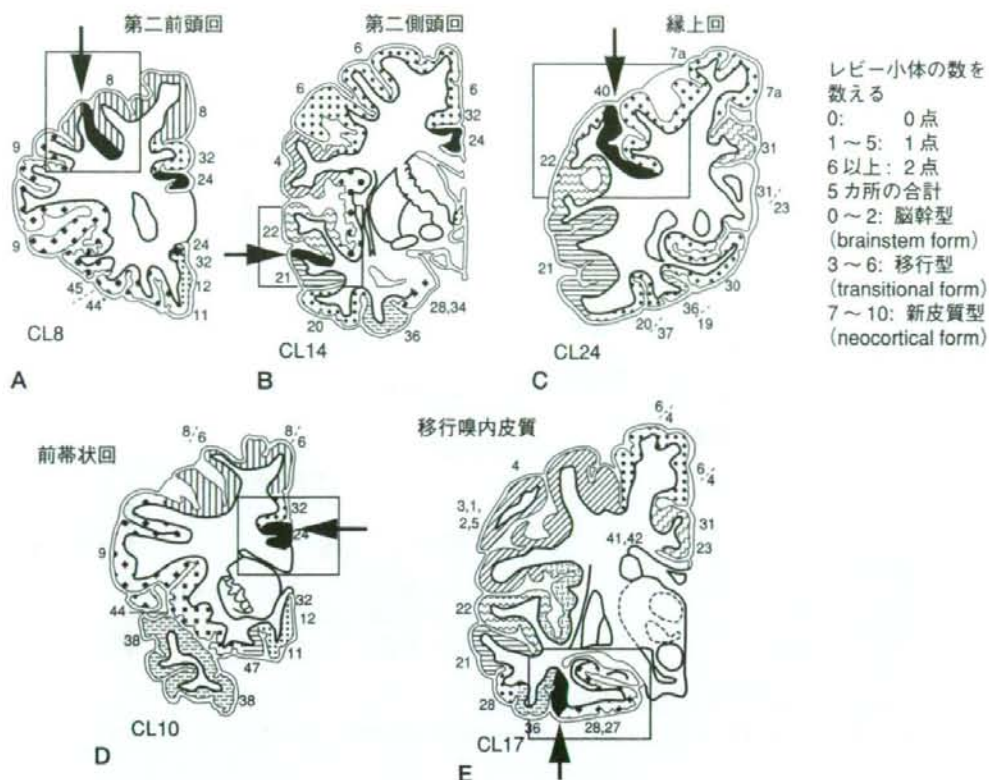


図 2-17 ● レビー小体スコア

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	LB			Dement	PA
	Loss of pigment	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

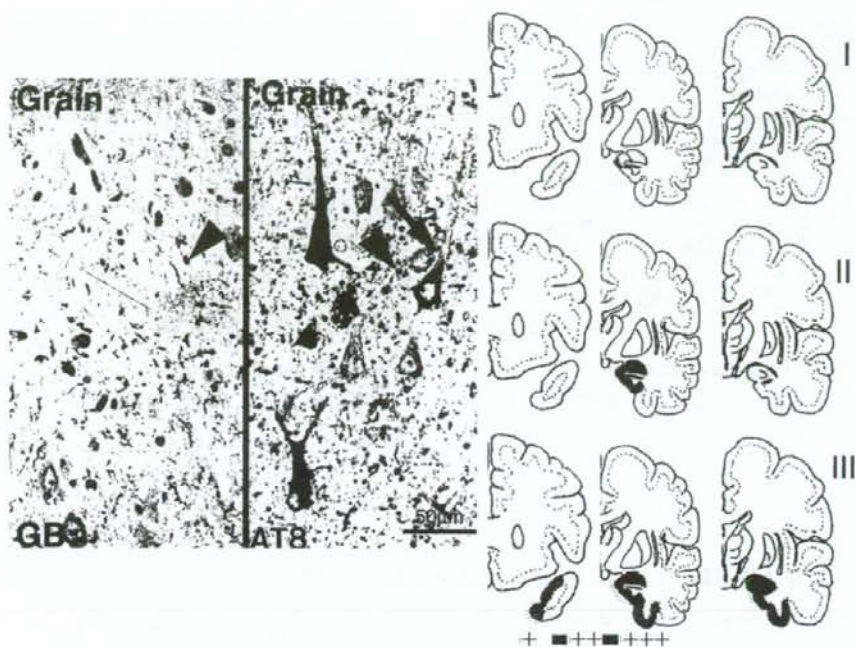


図 2-19 嗜銀顆粒ステージ²⁰⁾

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部に最初に出現し, 進展する. 迂回部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, $A\beta$ 沈着の影響を受けない. 側頭葉内側面・扁桃核移行部 (迂回部) 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: 迂回部を含む側頭葉内側面・扁桃核移行部に限局 (ambient stage), II: 側頭部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, 鳥回に広がり, 迂回部の変性を伴う (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, フランクフルトやパーゼル

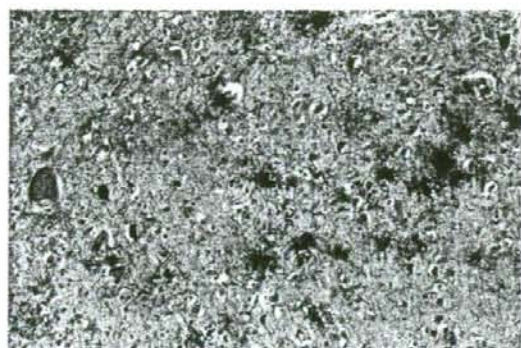


図 2-20 ● Tuft-shaped astrocyte
典型的進行性核上性麻痺の中心前回 (Gallyas-Braak 鍍銀染色)。

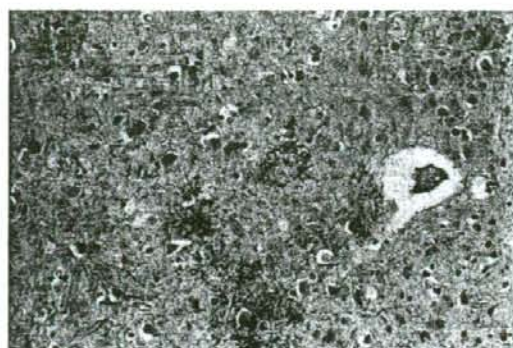


図 2-21 ● astrocytic plaque
典型的皮質基底核変性症の前頭葉に認められたもの。

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 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