

図 1 高齢者ブレインバンク組織図

写真は東京都健康長寿医療センター。左の建物が研究所，右が病院。

表 1 高齢者ブレインバンク蓄積リソース

1. パラフィンブロック，ガラススライド
連続開頭剖検例(1972.5～)：7,040 例
臨床・画像・病理所見はデータベース化
- > 2. 部分凍結脳資源(1995.1～)：1,893 例
DNA 解析への資源
- > 3. 凍結半脳資源(2001.7～)：750 例
神経科学全般への資源

連続開頭剖検例による研究資源と，それを基盤とした前方視的臨床縦断研究(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank>)。

(図 3)。第 4 の方法は，ブレインバンク生前同意登録制である。わが国での最大のものは，国立精神・神経医療研究センターをコアとする，神経疾患生前同意ブレインバンクである。このバンク自体は，認知症は本人生前同意登録制を認めず，ご遺族剖検同意対応としている。

ただ，欧米のほぼすべてのブレインバンクは，認知症症例について本人同意に加え，代諾者同意を認めている。認知症，あるいは AD になっても一般に MMSE15 以下が成年後見の裁判所判断基準とされるが，本人の判断力があれば登録は可能というのが高齢者ブレインバンクの立場である。また，ブレインバンク生前同意登録自体，本人死亡時ご遺族の剖検同意がないと登録は実行されない。認知症進行例を介護する代諾者が登録することは，患者本人の人権を侵害する可能性はな

い。アメリカ自閉症組織プログラム³⁾は，「お前の死が，この残酷な病気の知識の意味ある増加にほんのすこしでも貢献ができるなら私たちはお前を誇りに思うことができる」という標語で，親による登録を推進している。欧米における認知症ブレインバンク代諾者同意も基本的には介護者の同様の精神に支えられており，高齢者ブレインバンクでは倫理委員会と継続協議中である。

ネットワーク化の試み

1. 日本神経科学ブレインバンクネットワーク

今年度より，文部科学省科学研究費新領域包括脳支援ネットワークの援助を受け，前述の高齢者ブレインバンク，福祉村ブレインバンク，美原記念病院ブレインバンクがネットワークを組み，神経科学研究者にインターネット上で対応することとなった(図 4)⁴⁾。おもな認知症関係の標的は AD と前頭側頭葉型認知症である。申請書をダウンロードし，バンク拠点責任者宛に送れば，守秘義務下に認知症研究専門家より構成された委員会が判断し，採否を決定する。申請者の施設の倫理委員会で承認を受けていること，研究費の裏づけがあること，営利企業でないことが現時点での基準である。

2. 日本神経病理学会ブレインバンク委員会

日本ブレインバンクネットワークの構築を最終

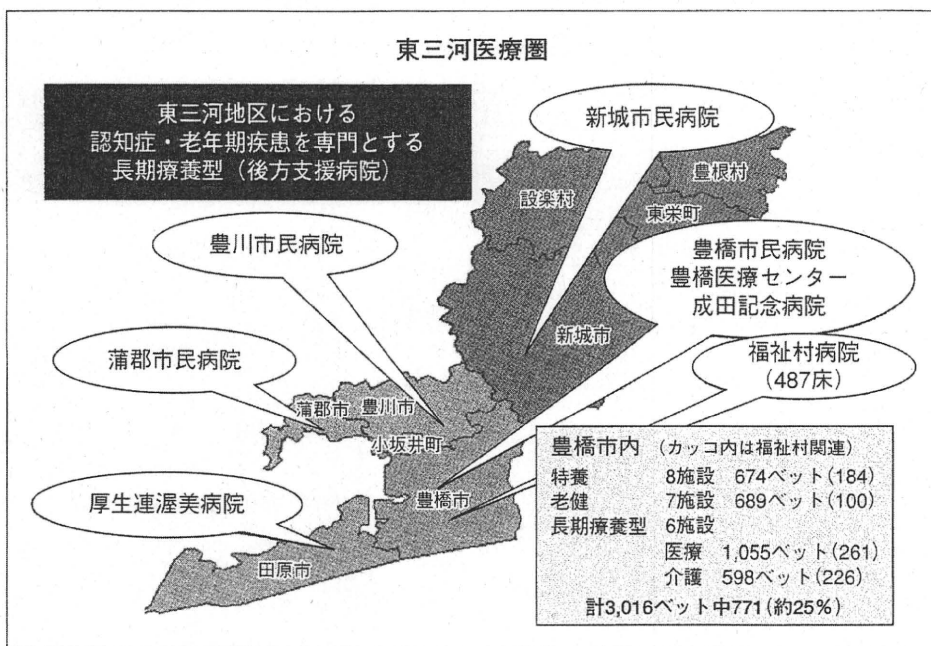


図 2 福祉村ブレインバンクの概要

AD, Lewy 小体型認知症, 脳血管障害型認知症にほぼ特化. バンクーバー方式蓄積 (剖検時, エップンドルフチューブに関心領域採取+剖面凍結).

表 2 福祉村ブレインバンクにおける剖検数年次推移(1990~2010)

年	'90	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10
剖検数	4	34	14	33	29	33	26	32	27	25	23	18	16	26	22	19	19	26	25	20	12

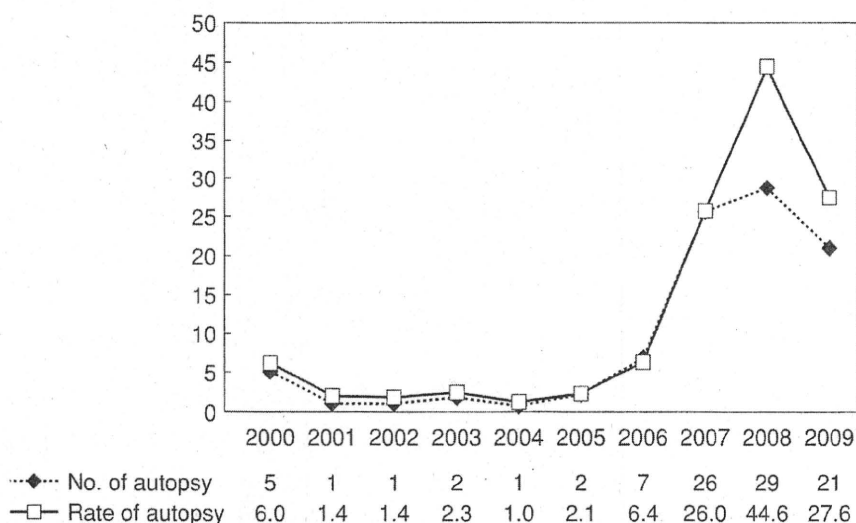


図 3 脳血管研究所美原記念病院ブレインバンクでの剖検例

①地域医療を担い, 神経変性疾患と脳血管疾患に比較的特化. ②AI(3TMRI)を全例に施行. ③死後時間が3時間以内. ④自動免疫染色装置を導入(高齢者ブレインバンクプロトコル).

目標とするため, 日本神経病理学会にブレインバンク委員会⁵⁾が設立され, 著者が委員長である. 申請者は学会宛にメールを送り委員長判断で回覧に

値するとされれば, 委員会メンバーにメールで通知する. 対応可能であれば, 研究者と直接コンタクトをとり, 共同研究を開始する方式で, これま

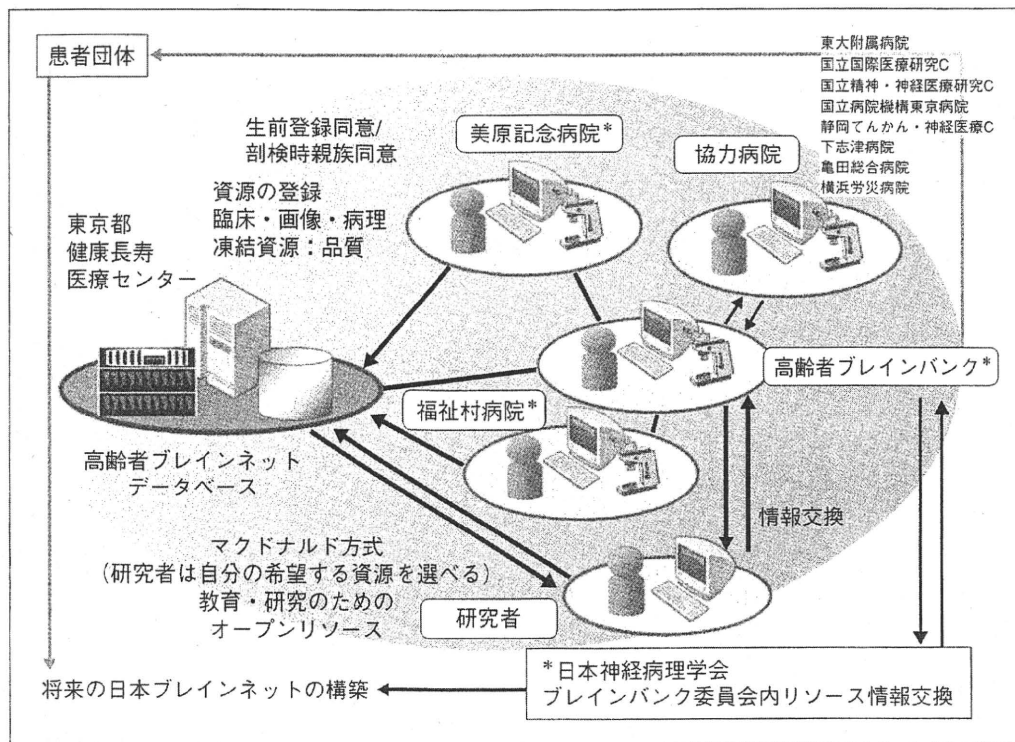


図 4 日本神経科学ブレインバンクネットワーク

で数件の達成例がある。

3. リサーチリソースネットワーク

国立精神神経医療研究センターが主導し、国立病院機構をネットワーク化して死後脳資源と筋肉を蓄積する試みである。申請者はネットワーク構成員に連絡をとり、共同研究を前提にアプローチすることが可能である。

4. J-ADNI病理コアネットワーク

J-ADNI⁶⁾はUS-ADNI⁷⁾に呼応する形で、日本全体を網羅する共同研究として現在進行中で、早期AD、軽度認知障害、健常人について神経心理検査、バイオマーカー、形態・機能画像を中央管理の下に定時的に追究し、研究・治験のフレームを構築することが目的である。US-ADNIはアルツハイマー病リサーチセンターを背景としており、ここではブレインバンクが研究クラスターのコアのひとつを形成している(図5)。2010年よりスタートしたUS-ADNI2では病理コアが、研究協力者の献脳同意を推進すること、中央診断を行うことにより蓄積データの神経病理学的裏打ちを行うこと、臨床データが完備されたリソースを蓄積することでAD研究に貢献するという、重要な役割を担うこととなった。J-ADNIでもこれを受け、高齢者

ブレインバンクがコアとなり、前述の日本神経科学ブレインバンクネットワーク、国立精神・神経医療研究センターと共同で、研究志願者に献脳同意をすすめること、中央神経病理診断を行うことを提言している。さらに、US-ADNI2病理コアと共同し、日米のAD神経病理診断の擦り合わせを行うことを計画している。

5. アミロイドPET国際治験

現在ADの診断の最右翼であるアミロイドPETがどこでも受けられることを目標とした治験が現在進行中である。アメリカFDAがペット結果と神経病理所見の対比をState of Truthに指定したため、治験同意と剖検同意を同時にとる必要があり、倫理的に生前同意ブレインバンク登録者をリクルートする以外に方法がない。このため、アメリカ・ドイツ・フランス・オーストラリアのブレインバンクと、わが国では生前同意登録制をもつ日本神経科学ブレインバンクネットワークがバイエル社の国際治験に共同で対応することとなった。この結果、国際的ブレインバンクネットワークにわが国が参画するかたちとなっただけでなく、治験の枠組み内ではあるが、地域を越え、ブレインバンク登録者を応募できる体制を結果的

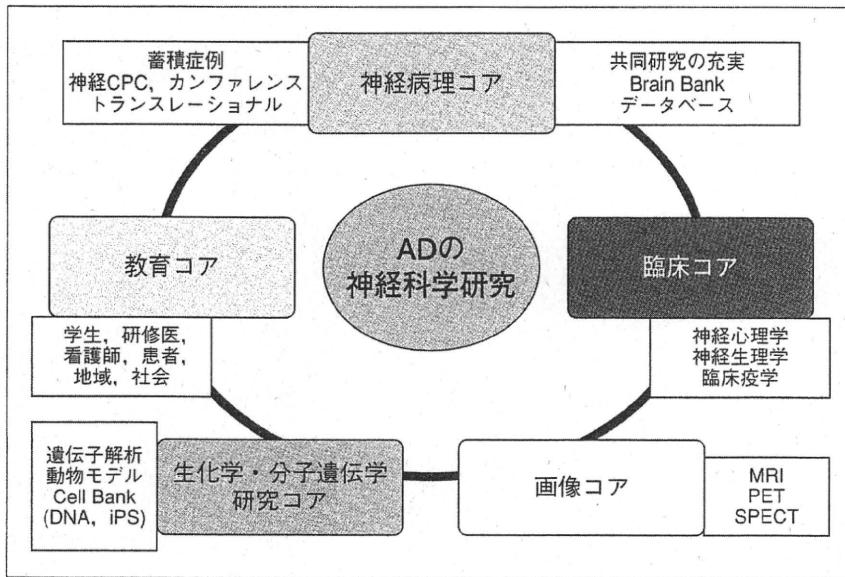


図5 アルツハイマー病リサーチセンターのクラスター構想

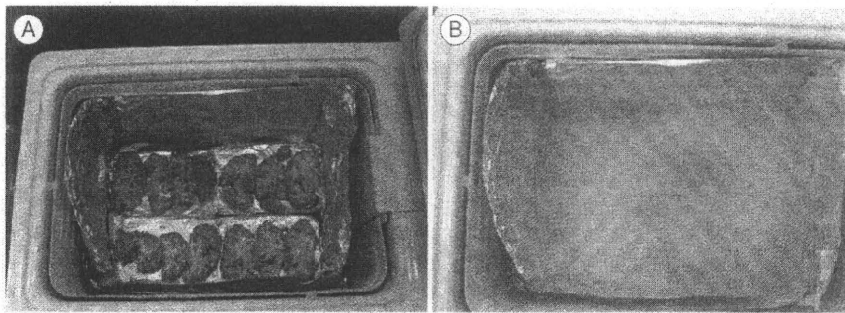


図6 脳の凍結方式

A: ポータブルフリーザーにドライアイス敷き、その上に超低温槽で冷やした銅板を置き、アルミホイルを敷いた上に7mmにスライスした脳を並べる。B: パウダードライアイスをかけ、瞬間凍結を行う。

に構築することが可能となった。

蓄積方法

脳の凍結に関しては、大脳・小脳・脳幹を薄くスライスし、迅速凍結することが基本である。液体窒素蒸気を使う方法と、ドライアイスパウダーあるいはドライアイス板を使う方法が存在する。著者らは携帯用フリーザーの底にドライアイス板を並べ、その上に超低温槽内で冷やした銅板をおいてアルミホイルを敷き、その上にスライス脳を並べ、ドライアイスパウダーをかけて、ふたを閉めて迅速凍結している(図6)。

最近要望の多い遺伝子発現解析に対応するためには、死戦期にintensive careが行われていないこと、死後-80度に凍結されるまでの時間が短いことが指標とされている。前者はコンセンサスを得

ており、死後脳のpHが相関するというデータが複数存在する。しかし、後者に関しては、著者らの検討では相関は明瞭でない。パラメータとして死後冷蔵庫に入るまでの時間は、多くのブレインバンクでクーリングインターバル(on ice)といわれており、高齢者ブレインバンクでは2時間以内である。そのため、迅速剖検を行っている施設に比べても、月曜から土曜の定時剖検を行っている高齢者ブレインバンクのメッセージ品質はよい。ご遺族の同意のもと、死後ご遺体をできるかぎり冷蔵庫に早く入れることで、ブレインバンク構築における負担を軽減できるのではないかと著者らは考えている。

臨床病理連関

ブレインバンクは、とくに英国圏では経時的に

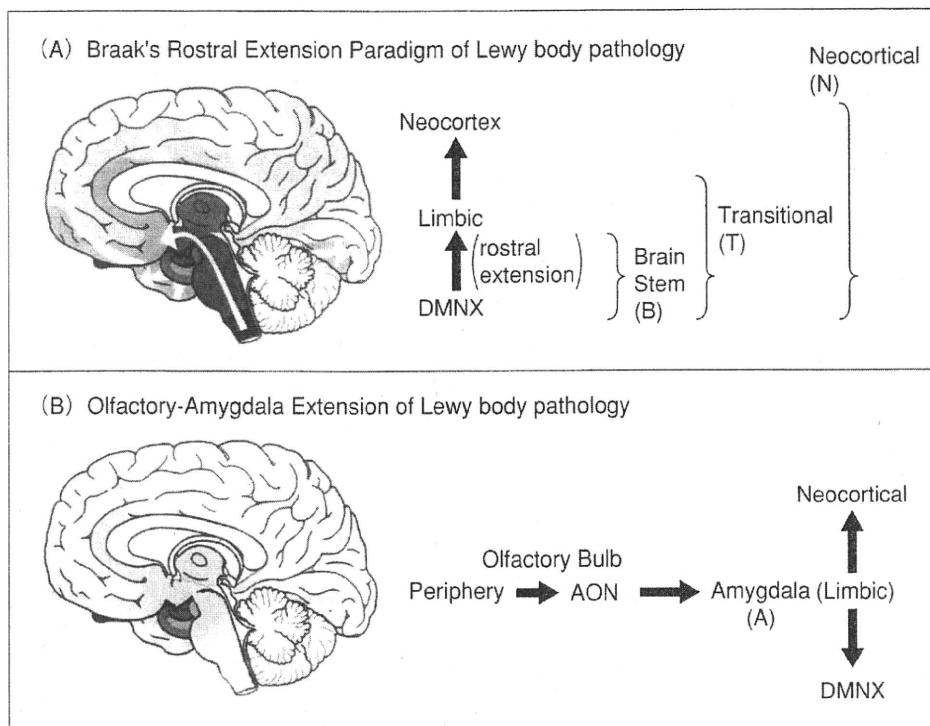


図 7 Lewy小体型認知症の進展形式

Braak の有名な脳幹上行仮説(A)に対し、嗅球・扁桃核進展経路(B)が独立して存在することを、高齢者ブレインバンク連続剖検例により明らかにした。

蓄積された臨床症状と最終病理とを対比することで、疾患の重症分類と神経病理学的対応の仕事が多くだされている。この分野はパーキンソン病および関連疾患で多くの業績を上げている。認知症関係では前述の US-ADNI2 が、今後この面で貢献する可能性がある。前頭側頭型認知症においては、ケンブリッジ大学の認知症長期研究、シドニープリンスオブウェールズ研究所の剖検対比研究 (<http://www.neura.edu.au/health/frontotemporal-dementia>) の貢献が大きい。

高齢者ブレインバンクプロジェクトの展望

高齢者ブレインバンクプロジェクトは、東京都健康長寿医療センター連続剖検例の半脳・脊髄凍結リソース蓄積と、老化性病理変化の網羅的検索を行うことと、臨床的縦断研究を組み合わせることで、老化に伴う認知・運動障害の克服を目的に、2001年に発足した (<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>)。

病理学的に、血管障害は生前の画像と肉眼所見を対応させ、組織病理学的観察をもとに成因別に記載している。変性型老化性変化は各種免疫染色に基づき、老人斑、神経原線維変化(NFT)は Braak

分類、アミロイドアンギオパチー、Lewy 小体病理、嗜銀顆粒、TDP43 沈着は著者らのステージ分類⁸⁾を施している。神経病理学的所見に基づき、研究者と共同で最良のリソースを選択している。

臨床縦断研究として認知症に対しては、精神・神経学的所見、神経心理検査、形態・機能画像、髄液バイオマーカーにより背景病理を推定し、最適な介入を試みている。また、生前同意ブレインバンク登録を公募し、また症例死亡時できるかぎり剖検同意を得ることで、神経病理学的確認を行う作業とリソース蓄積の努力を積み重ねている。

この方式は基本的にアルツハイマー病リサーチセンターで採用されている方法と同じであるが、神経病理学的には、AD 以外にも脳血管障害型認知症、Lewy 小体型認知症(図 7)、嗜銀顆粒性認知症(図 8)、神経原線維変化優位型認知症など、わが国で研究が進んでいる症例群にも注目していること、老化を網羅的に検索することで、たとえば AD についても連続的にとらえている(表 3)点が特徴的である。Lewy 小体病理に関しては、Braak の脳幹上行仮説に独立して嗅球・扁桃核進展経路が存在することを示し⁹⁾、その成果は 2008 年アメ

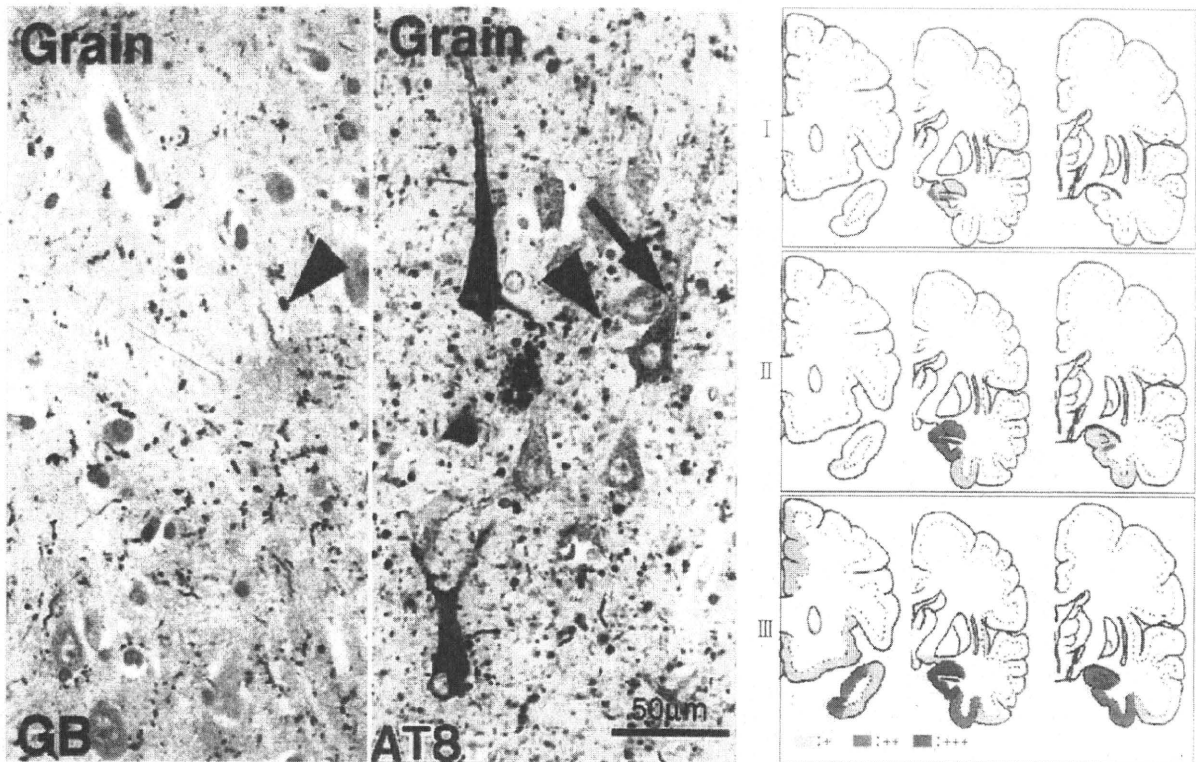


図 8 嗜銀顆粒性認知症進展ステージ分類¹⁰⁾

I：迂回回ステージ，II：側頭葉内側面ステージ，III：前頭葉進展ステージ，に分類され，ステージIIIが認知障害と関連する。

表 3 高齢者ブレインバンクDNAリソース(1,890 cases)

Braak NFT/SP	0	I	II	III	IV	V	VI	計
0	34 66.3	314 75.8	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0	509 77.5
A	16 75.5	350 78.0	149 83.6	74 86.2	23 88.6	1 99.0	0	613 80.6
B	8 76.1	169 79.9	91 82.8	70 85.6	23 91.2	2 82.0	1 94.0	364 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	80 84.5	80 86.6	100 86.4	40 83.9	404 84.4
計	61 70.5	883 77.7	393 82.9	270 85.4	138 87.6	104 86.4	41 84.1	1,890 80.9

Braak の神経原線維変化と老人斑のステージ分類を全例に施しており，これら連続性変化を研究対象にすることが可能である。このなかで，AD と病理形態学的診断しているのは，Braak 神経原線維変化ステージIV以上，老人斑ステージCであり，全剖検例に占める割合は 11.6% (220/1,890)である。上段はサンプル数，下段は没時平均年齢。

リカ神経病理学会 Moore 賞を受賞できた。また，嗜銀顆粒性認知症に関しては 2010 年度ヨーロッパ神経病理学会で，高齢者ブレインバンクステージ分類¹⁰⁾が採用された¹¹⁾。また 2010 年度，嗜銀顆粒性認知症の画像・病理上の左右差が臨床診断に貢献する可能性を提言した。現在，嗜銀顆粒性認知症の臨床診断基準の作成に取り組み中である。

● おわりに

現時点では根治療法のない認知症疾患の将来における克服をめざすには，US-ADNI2 型の，ブレインバンクを中核とする研究クラスターのネットワーク構築が必須である。高齢者ブレインバンクはこの目標に現在進行形で取り組んでいる。

文献/URL

- 1) Masters, C. L. et al. : Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**(12): 4245-4249, 1985.
- 2) Nukina, N. and Ihara, Y. : One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J. Biochem.*, **99**(5) : 1541-1544, 1986.
- 3) <http://www.autismtissueprogram.org/site/c.nlKUL7MQIsG/b.5183271/k.BD86/Home.htm>
- 4) http://www.hokatsu-nou.nips.ac.jp/?page_id=620
- 5) http://www.jsnp.jp/pdf/JsnpBbanNet_jp.pdf
- 6) <http://www.j-adni.org/>
- 7) <http://adni.loni.ucla.edu/>
- 8) <http://www.mci.gr.jp/BrainBank>
- 9) Sengoku, R. et al. : Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **67** : 1072-1083, 2009.
- 10) Saito, Y. et al. : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **63** : 911-918, 2004.
- 11) Kovacs, G. G. and Buduka, H. : Current concepts of neuropathological diagnoses in practice : neurodegenerative diseases. *Clin. Neuropathol.*, **29** : 271-288, 2010. <http://www.dustri.com/nc/journals-in-english/mag/clinical-neuropathology/vol/volume-29/issue/septemberoctober.html>
- 12) Adachi, T. et al. : Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **69** : 737-744, 2010.

* * *

老化に伴う認知機能の動的神経病理 (臨床・画像・病理連関)

Dynamic Neuropathology of age- associated cognitive decline

東京都老人総合研究所・老人医療センター 高齢者ブレインバンク

村山繁雄 齊藤祐子

老年期認知症研究会誌 Vol. 17 2010 別刷

老化に伴う認知機能の動的神経病理 (臨床・画像・病理連関)

Dynamic Neuropathology of age-associated cognitive decline

東京都老人総合研究所・老人医療センター 高齢者ブレインバンク

村山繁雄* 齊藤祐子*

緒言

高齢者の認知障害は、個人においても集団においても連続的である。これらの正確な解明には、臨床的縦断研究と、神経病理学的後方視的研究と組み合わせる以外ない。老化に伴う認知機能の動的神経病理(臨床・画像・病理連関)を述べるにあたり、高齢者ブレインバンク内に蓄積された、軽度認知障害(MCI)該当例の、臨床(治療経過を含む)・画像・病理所見を比較検討することで、MCI期の病理学的背景と、予想される最適の診断・介入法を抽出し、物忘れ外来を基盤としたMCIの臨床前向き研究と組み合わせることで、認知症発症予防に貢献することを試みた、高齢者ブレインバンクプロジェクトを紹介する。

方法

1. 後方視的病理研究

高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合

救急病院の連続開頭剖検例よりなり、運動・認知機能障害の評価が看護サイドで入院毎に行われており、病歴と画像が全て保存されているため、後方視的に、死亡時MCIの決定、並びに死亡時認知症発症例の、MCI期の症状の抽出とその後の経過の解析の、後方視的検討が可能であり、この伝統を活用した。さらに参加施設全例について、剖検例にはWebに公開したBBARプロトコルに準拠し、神経病理学的解析を行った。すなわち凍結半球より8箇所、固定側より27箇所を標本とし(図1)BBARプロトコル(表1)に従い検索を行った。

2. 前方視的臨床研究

2.1. 一次スクリーニング

前方視的には、一次スクリーニングとしてCT scanで粗大病変と、慢性硬膜下血腫を除外した。本人及び介護者のインタビュー、さらに国立精神神経センター武蔵病院版、Mini-mental State

表1 検索方法

一次スクリーニング

精査

	一次スクリーニング	精査
1. 全切片: H.E., K.B.染色		
2. 特染	前方海馬: Gallyas- Braak, Methamphetamine銀: 後頭葉: コンゴ赤 基底核: Elastica- Masson	必要部位
3. 免疫染色	リン酸化タウ: 左右扁桃核・左前方海馬・右後方海馬 3R/4R タウ: 右扁桃核・黒質 Aβ: 右前頭・側頭・後頭極、右小脳、右後方海馬 リン酸化αシヌクレイン: 左延髄・橋・青斑核・扁桃核・海馬 ユビキチン、TDP43: 前方海馬	必要部位

* Shigeo Murayama, Yuko Saito: The Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology and Geriatric Hospital.

現) 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク (老年病理研究チーム神経病理学研究)

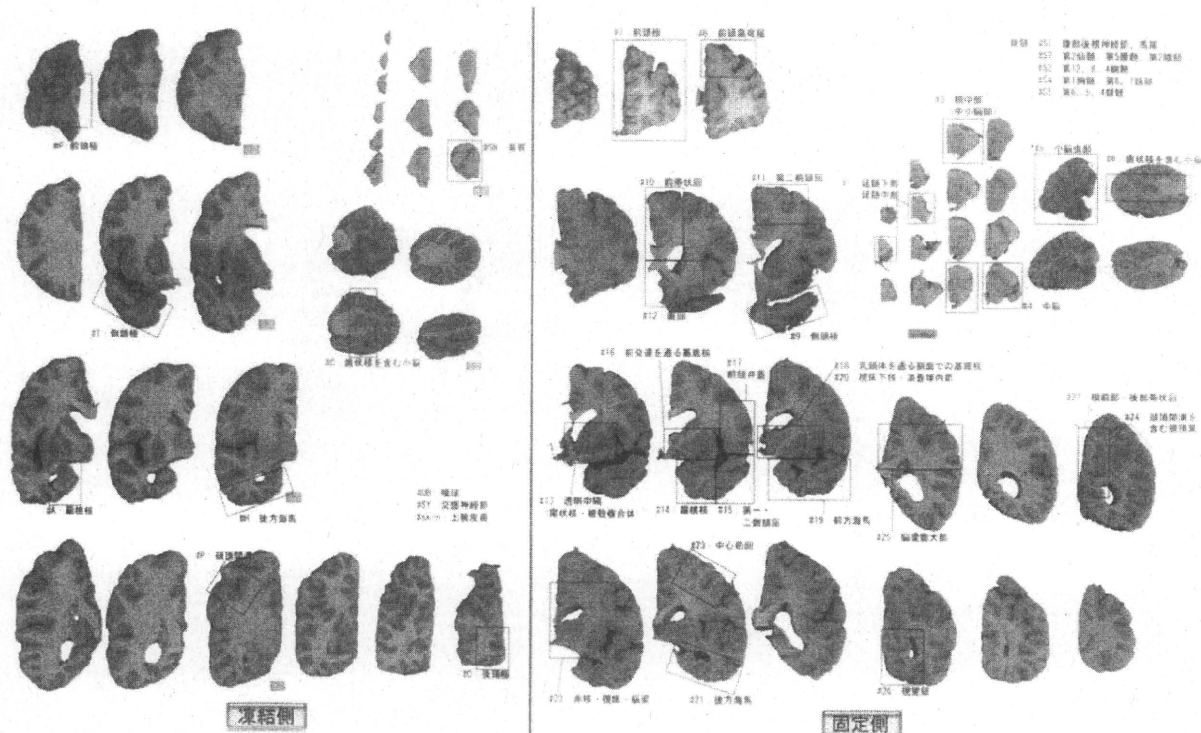


図1 高齢者ブレインバンク切り出し部位 (www.mci.gr.jp/BrainBank/より引用)

Examination (MMSE)・改訂版長谷川式簡易知能スケール (HDSR) 同時評価バージョンを用いた。明らかなもの忘れの自覚・他覚所見があるが、MMSD・HDSRがカットオフ以上の症例を、MCI候補者とした。

2.2. 二次スクリーニング

早期アルツハイマー病診断手法として、MRIを用いたVoxel Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease (VSRAD、2005 松田作成)のもとに、神経放射線専門医が読影するかたちをとった。Sequenceとして、T1強調画像矢状断、T2強調画像、拡散強調画像水平断、FLAIR 冠状断に、適宜T2 star (出血強調シーケンス)、プロトン密度画像を加えることとした。

脳血流シンチグラフィとして、ECD-SPECTを用い、松田の開発したeZis 3.0 Specific Volumetric Analysis (SVA) によるExtent、Ratio、Severityの三つのパラメーターを用い、ファントム補正を加えることで、検査機種間・施設間・検査者間誤差の是正を試みた。

神経心理検査として、Rivermead行動記憶検

査 (RBMT) を記憶検査として採用し、必要に応じ、Wechsler Memory Scale Revised (WMSR) を追加した。前頭葉機能評価には、Frontal Assessment Battery (FAB) を採用した。うつスケールにはGeriatric Depression Scale (GDS)を用いた。さらに、Neuropsychiatry Inventory (NPI) の採用に向けた検討を行った。

髄液検査に関しては、Innogeneticsのkitを使い、tau、phosphorylated tau、Aβ 1-42を測した。

以上の検討の上、RBMTがcut offを切っているか、MMSEの三語再生が1点以下の症例で、記憶障害の明らかなエビデンスを持つ症例を、MCIとして分離した。

2.3. 三次スクリーニング

MCI例で、髄液を含む全検査を受け、かつ前方視的追求に同意した例について、文書同意の元に、FDG (F11- fluor deoxy glucose)・PIB (Pittsburgh Compound B) PETを試行した

高齢者ブレインバンク(2001.7~2006.3)のCDRの割合

・ 545例(半脳凍結保存)
男:女 = 324:221

・ 48~104歳
(平均80.7±8.8歳)

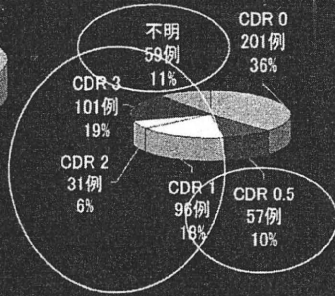


図2 高齢者ブレインバンク例のプロフィール

MCIにほぼ相当するCDR 0.5例は10%、CDR 1以上の認知症例が43%であった。

CDR 0.5のうちわけ

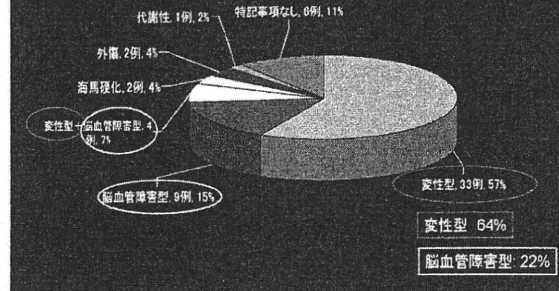


図3.a CDR 0.5例の内訳

CDR 0.5群「変性型」のうちわけ

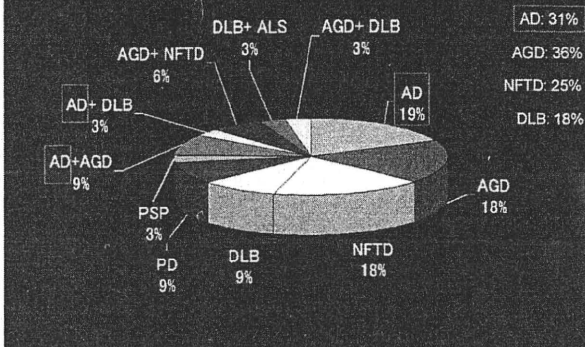


図3.b CDR 0.5群中変性型の内訳

AD: アルツハイマー病、DLB: レビー招待型認知症、DG: 嗜銀顆粒性認知症、PSP: 進行性格状性麻痺、NFTD: 神経原線維変化優位型認知症、ALS: 筋萎縮性側索硬化症

CDR 1以上(Dementia群)の神経病理

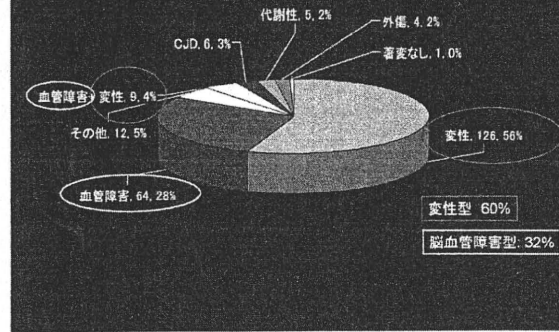


図4.a 認知症例の内訳

CDR 1以上の変性型のうちわけ

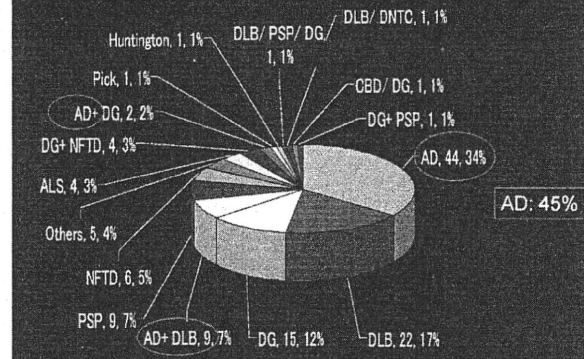


図4.b 変性型認知症例の内訳

AD: アルツハイマー病、DLB: レビー招待型認知症、DG: 嗜銀顆粒性認知症、PSP: 進行性格状性麻痺、NFTD: 神経原線維変化優位型認知症、ALS: 筋萎縮性側索硬化症、Pick: Pick病、Huntington: Huntington病、DNTC: 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症

結果

1. 後方的神経病理学的研究

2001年7月から2006年3月の545例を再検討した。

変性型の内訳では、嗜銀顆粒性認知症36%、早期アルツハイマー病31%、神経原線維変化優位型認知症(NFTD)25%、レヴィー小体型認知症(DLB)18%の順であった (Saito et al 2007)。

一方CDR 1以上の認知症レベルの症例では、変性型と脳血管障害型の比率はCDR0.5例と差はなかったが (図4.a)、CDR 0.5例中変性型64%、脳血管障害性が22%であった。

変性型の内訳においては、AD、DLB、DGの順であった。また、変性型においても、重複病理由

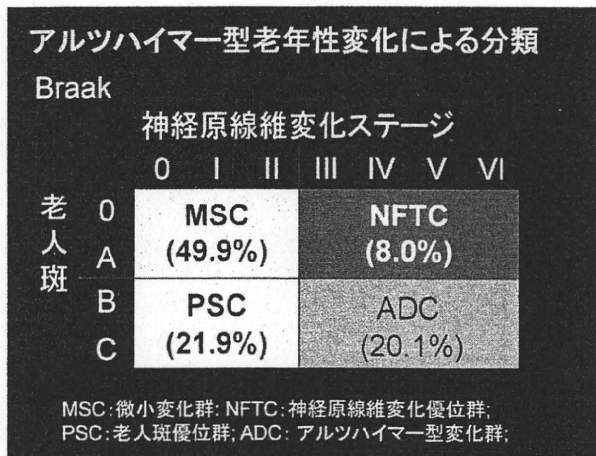


図5.a アルツハイマー型変化による老年性変化の分類



図5.b より細かい内訳。より厳密なアルツハイマー病理を呈する症例は10%程度。

持つ症例が多数認められた。

このことを確認するため、鍍銀染色と免疫染色で、変性型老化性変化の半定量評価が終了している1,628例について、老人斑と神経原線維変化のステージを組み合わせ、微小変化群、神経原線維変化優位群、老人斑優位群 (PSC)、アルツハイマー型変化群 (ADC) に分類した (図5.a)。ADCは、最も甘いメルボルン大学ブレインバンクのADの病理診断基準に該当するが、およそ20%であった。より厳密な我々の施設の病理診断基準ではADは10% (図5.b) で、認知症全体が約40%である点からは、やはり1/4程度という結論となった。

2. 前方視的臨床研究

一次スクリーニング、二次スクリーニングを一泊二日の認知症パス入院で行った。また、パーキ

ンソン症状を呈する場合は、五泊六日のパーキンソン病パスの中に、一次スクリーニング、二次スクリーニングを含めるかたちとした。

2006.10から2007.7までに89例の症例がパス入院した。男女比は32:57で、平均76.6歳であった。うちMMSEが24点以上でRBMTのStandard Profile点が16点未満か、MMSEの三語再生が1点以下の症例が35例、MMSEが24点未満でRBMTが16点未満の症例が残りであった。

この35例中、髄液バイオマーカーの異常 (タウ高値、あるいはAβ1-42低値)、画像上の異常 (eZis 3.0 SVAのいずれかの値、あるいはVSRAD Z scoreがcut off 1.3以上) の両方を満たす症例を、AD-MCIとして分離したところ、12例が該当した。(表2)

これらの症例に、FDG/ PIB PETを施行した。髄液Aβ値が高値の症例7、10はPIB PETは陰性で、

表2 アルツハイマー病背景病理が疑われる軽度認知障害 (MCI) 群

#	age	G	MMS	3	SP	tau	Abeta	Sever	Exte	Rati	VSRAD
1	72	F	24	2	19	513.7	511.1	1.4	23.94	3.98	2.67
2	76	F	24	2	5	483.5	88.9	1.04	8.37	1.81	<1.3
3	76	F	24	2	11	614.0	524.8	1.17	11.36	1.53	1.87
4	79	F	26	1	2	468.2	325.6	0.91	3.32	0.31	3.2
5	73	M	27	1	18	530.1	209.3	0.97	5.68	1.27	2.08
6	64	M	27	0	7	574	311	2.32	66.01	5.6	
7	78	F	28	1	8	392.9	1155.4	0.83	3.16	0.56	5.15
8	77	F	29	2	14	332.4	288.9	1.71	30	4.12	pending
9	73	F	29	3	21	574.2	222.2	0.77	1.14	0.18	2.18
10	86	M	30	3	11	468.1	903.6	1.13	9.34	2.74	>1.3
11	77	F	25	0	12	27.9	395.3	1.7	9.8	1.59	1.06
12	77	F	25	2	12	418.5	46.5	1.12	9.34	1.17	1.98

FDGで側頭葉内側面の低下が認められ、高齢者タウオパチーが疑われる結果であった。

これらの症例には、塩酸ドネペジルの投与に加え、メモを取り、日記を書かせる記憶強化療法を行った。症例7については、AGDを、症例10については、NFTDを疑い、フォロー中である。残り10例についてはPIB陽性で、AD-MCIとしてフォロー中である。

考察

本研究で得られた最も重要な知見は、認知症例中ADがしめる比率は、神経病理学的にいかに高く見積もっても半数を超えることはなく、厳密にみれば1/4程度であるという事実である。変性型認知症を全てADとし、剖検を得なければ、ADはあらゆる型の症状を出すので、非常に多彩であるというこれまでの議論となる。しかし、背景病理を正確に評価する立場をとらない限りは、根治療法にはつながらない。

CDR 0.5例で高齢者タウオパチーの頻度が著しく高くなるのは、Mayo Studyとほぼ一致しており、これらタウオパチーは経過が長いため、CDR 0.5に長くとどまるという、我々の臨床観察とよく一致する。これらの症例をADと誤診せず、いかに

社会活動を維持させていくかが、高齢化社会における大きな課題であろう。

髄液バイオマーカー、MRI VSRAD、eZis 3.0 SVFを駆使しても、高齢者タウオパチーを完全に除外できず、PIBによる確認が必要である点は、今後留意すべきである。

一方、PIBのAD正診率は、神経病理学的検討からは、およそ50%と考えられる。FDG等と慎重に対応させながら、やはり総合評価が重要であろう。

結語

老化に伴う認知機能の動的神経病理について、軽度認知障害に関する高齢者ブレインバンクプロジェクトを中心に述べた。

参考文献

- 1) Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578-584

この論文は、平成20年6月14日(土)第17回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。

認知症の動的神経病理 前方視的臨床研究と後方視的病理研究の結合

村山繁雄 徳丸阿耶 石井賢二 金丸和富 齊藤祐子

金原出版

【① 認知症総論】

認知症の動的神経病理 前方視的臨床研究と後方視的病理研究の結合

村山繁雄*¹ 徳丸阿耶*² 石井賢二*³ 金丸和富*⁴ 齊藤祐子*⁵

はじめに

認知症は、記憶障害を含む複数のドメインでの大脳皮質巣症状を示し、進行性であり、日常生活が障害される病態と定義される。

この定義自体からも明らかだが、どのレベルで日常生活が障害されると定義するかにより、診断が影響を受けることは明らかである。これは画像診断にも直接影響する。MRIにおける海馬萎縮をVSRADで、あるいは脳血流シンチグラフィ(SPECT)での後部帯状回の血流低下を統計画像解析評価(eZis, 3DSSP)で評価を受け¹⁾、他施設で認知症と画像的に診断されたが、神経心理学的検査では主観的認知機能障害(subjective cognitive impairment)にしか分類できない症例に、我々は時に遭遇する。この場合、神経心理学的検査も同様であるが、VSRAD, eZis, 3DSSPとも、何をノーマルデータベースとしているのか、何をカットオフ値としているのかで、診断が影響を受けるのは明白である。

現在認知症発症予防が大きな問題となっており、2010年7月にハワイで開かれた2010ICAD(International Conference for Alzheimer Disease)で、今年中にこれまでのNINDS-ARDSのアルツハイマー病(AD)の診断基準の改訂が行われることが発表された。新しい診断基準では、新たにprodromal ADという、臨床症状はまだはっきりしないが、画像・バイオマーカーでは既に前駆状態

である症例をADに含めることとなった。そうなる当然、ADの神経病理診断基準もより早期にシフトすることになる。

放射線画像でも同様だが、連続的に変化していくアルツハイマー病変化の何を基準とし、どこに線引きするかで病理診断自体が影響を受けることは明白である。

本稿の題名は、これらを前提に、臨床症状、神経放射線画像、バイオマーカーを用いることで、もの忘れ外来受診者の背景病理を明らかにした上で、診断・治療戦略を組み立てている、高齢者ブレインバンクプロジェクトについて述べる。

① 高齢者ブレインバンクと動的神経病理

高齢者ブレインバンク(the Brain Bank for Aging Research:BBAR)(図1)は、東京都健康長寿医療センター剖検例を、剖検時開頭同意とともに登録同意を得て、老化に伴う認知・運動機能障害の克服のため、研究リソースとして蓄積する事業である。連続性変化を示す老化を的確に評価するために、アルツハイマー病、パーキンソン病を二大標的として、臨床的に縦断追跡を行うプロジェクトを組み合わせている。

動的神経病理(dynamic neuropathology)は、ケンブリッジ大学のPETグループが最初に使用した用語である。形態病理は時間・空間軸で一点の所

*1 S. Murayama 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク *2 A. Tokumaru 同 神経放射線科
*3 K. Ishii 同 ポジトロン研究施設 *4 K. Kanemaru 同 神経内科 *5 Y. Saito 国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部

[索引用語: 認知症, 動的神経病理]

- ・週1回開催
- ・神経内科医, リハビリテーション科医, 神経病理が共同
- ・個々の症例に対し, 神経内科医の担当が決められ, 臨床経過の説明, 臨床的な問題点を確認する
- ・臨床症状: 認知症 (CDR), パーキンソニズムの有無を含む画像所見や髄液バイオマーカーなどのデータを確認
- ・神経病理学的検索
 - 凍結側の肉眼的評価を写真で確認
 - 固定側の萎縮の程度
 - 血管の動脈硬化性変化
 - 断面の肉眼的観察
 - 写真撮影



図2 ブレインカuttingカンファランス

7~13日中性ホルモリンで固定した半脳を週1回行われているブレインカutting時に検索する。

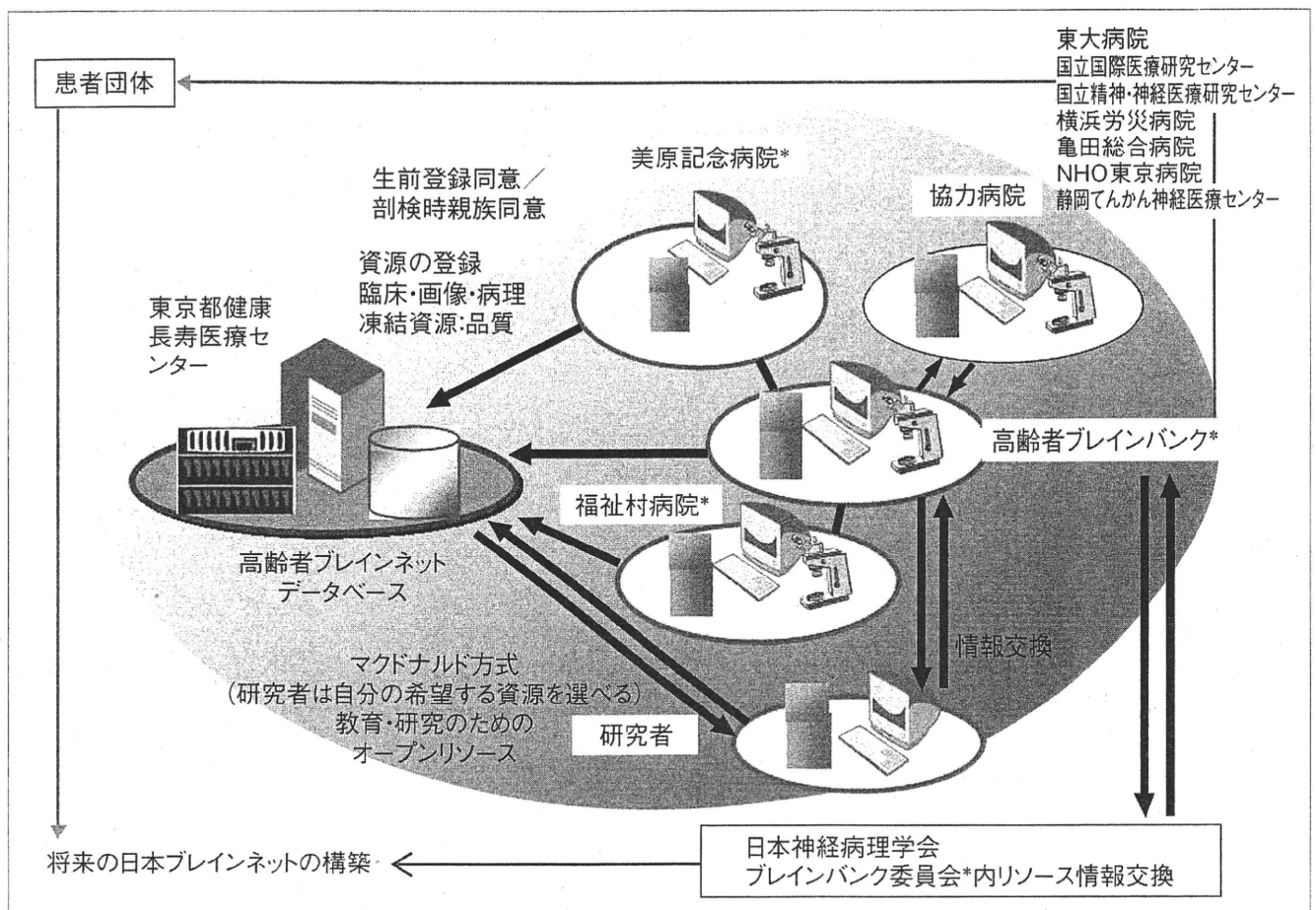


図3 日本神経科学ブレインバンクネットワーク (Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research)

病 (高血圧・糖尿病)²⁾ において重要な意味を持つとする知見等を続出しているが, 病理との対応の視点を欠いている。ADNIは, 米国NIHのAD研究費としては史上最大規模としてスタートした。正常, 軽度認知障害, 早期アルツハイマー病ボランティアを,

全米アルツハイマー病研究センターをリクルートし, 神経心理検査 (必須), ファンタム補正による標準化後MRI 3D画像 (必須, 中央読影により不備の場合は再撮像), PET (任意, 同様にファンタムを用い標準化, 糖代謝:¹⁶F-fluorodeoxyglucose, FDG, 脳内ア

ミロイド：¹¹C-PIB, Pittsburgh Compound B), 髄液バイオマーカー測定 (タウ, リン酸化タウ, アミロイド β), 及び, 髄液・血漿・血清・尿を蓄積し, AD 根治療法開発のための基盤を提供する試みである。最初の5年間の終わりに, 現在 ADNI2 がスタートしているが, 膨大な論文が発表され, アルツハイマー病の診断基準自体が変更されようとしている。そして ADNI 後半, 及び ADNI2 においては病理コアが設けられ, 登録者の死亡時出来る限り剖検を得る努力が行われている。これまで AD に分類された 9 剖検例が得られており, 老人斑を基準とする Khataturian 分類では AD となるが, 日本ではレビー小体型認知症 (DLB), 嗜銀顆粒性認知症と診断される症例が半数以上含まれている (ADNI 病理コア, Cairns 博士私信)。

3 新しいアルツハイマー病診断基準

記憶障害を主体とする進行性認知障害に加え, 構造的イメージ (3DMRI による海馬計測 /MRI がペーサーメーカー等で撮像不可の場合は MDCT 冠状断 reconstruction) による側頭葉内側面の進行性萎縮, 機能イメージ (¹⁶F-FDG PET, 本邦では SPECT 統計画像) による後部帯状回・頭頂葉の低下, バイオマーカー (髄液タウ, リン酸化タウの高値, アミロイド β タンパクの低値, アミロイドペット所見陽性) の支持を基本とする。アミロイドペットがバイオマーカーに加えられている点に留意が必要である。

これまでのアルツハイマー病は, アルツハイマー認知症 (Alzheimer Dementia) と改称され, 臨床症状, 画像, バイオマーカーともアルツハイマー病を支持する場合だが, アルツハイマー病晩期と定義される。初期アルツハイマー病 (prodromal Alzheimer disease, 現在 晩期 mild cognitive impairment (MCI) と呼ばれている群を含む) は, 臨床症状は認知症のレベルに達していないが, 画像・バイオマーカーがアルツハイマー病を支持する場合とされる。さらに発症前アルツハイマー病 (subclinical Alzheimer disease, 現在は早期 MCI, 主観的記憶障害 subjective memory impairment, SCI と呼ばれているものを含む) は, 自覚的物忘れも含め記憶障害の訴えを持ち, 画像・バイオマーカーのいずれかが異常を呈する場

合で, 特に髄液アミロイド β 蛋白低値が重視される。これは, 先述の US-ADNI 研究で, 髄液アミロイド β 蛋白低値が, アミロイドペット陽性に先行することが示されたことによる。

治療対象としてのアルツハイマー認知症と, 初期アルツハイマー病を含むことで, 症例数は 3-4 倍になると予想されている。一方認知症発症予防には, 発症前アルツハイマー病が重要な標的とされている。しかし, 発症前アルツハイマー病には当然アルツハイマー病に進行しない症例も含まれており, ADNI2 ではこの群の早期アルツハイマー病への進行率とそれを支えるバイオマーカーの新たな開発が, 重要研究対象とされている。また, ADNI2 では先述したように, 研究参加ボランティアに献脳を推奨することで, データ全体に神経病理学的裏打ちを与えるだけでなく, それらの死後脳リソースは, 研究対象として極めて重要であることを強調している。

4 認知症の動的神経病理のめざすもの

米国アルツハイマー病リサーチセンターでは, クラスターが構成されており, 臨床・画像・神経病理コアが緊密な連携を図っている (図 4)。高齢者ブレインバンクでは, もの忘れ外来受診者に, 表 1 にかかげるパスで対応している。

神経病理学的評価については, アルツハイマー病変化 (神経原線維変化・老人斑: 図 5, 6)³⁾, パーキンソン病関連変化 (図 7, 表 2)⁴⁾, 嗜銀顆粒 (図 8)⁵⁾ 等変性型老化変化は, 進展分類による半定量化を全例に施している。また, 脳血管障害病変に関しては, MRI/CT 画像を元に, 検出された病変を確認することを行っている (表 3)。脳は 1,000g 以上ある人体最大の臓器であり, 画像診断なしに血管障害性変化を評価することは, 不可能だからである。

これらの結果では, アルツハイマー病変化だけをとつても, 高齢者においては連続性であることは明らかであり (図 9), かつ年齢依存性である (表 4)。我々はこれまでの AD 診断基準に従い病理診断基準を提唱しており⁶⁾, その場合 AD は我々の施設全剖検例の 12% を占める。しかし, たとえばメルボルン大学アルツハイマー病ブレインバンクでは, NFT Stage III

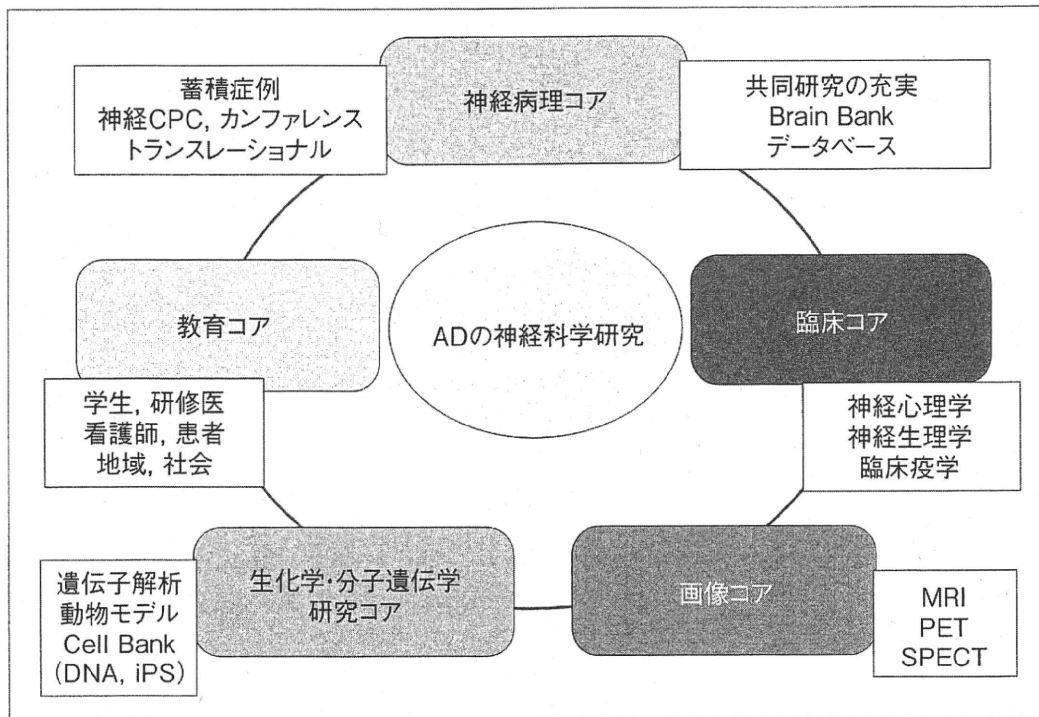


図4 アルツハイマー病研究センターのクラスター構想
画像コアと神経病理コアは必須とされている。(高尾昌樹博士提供)

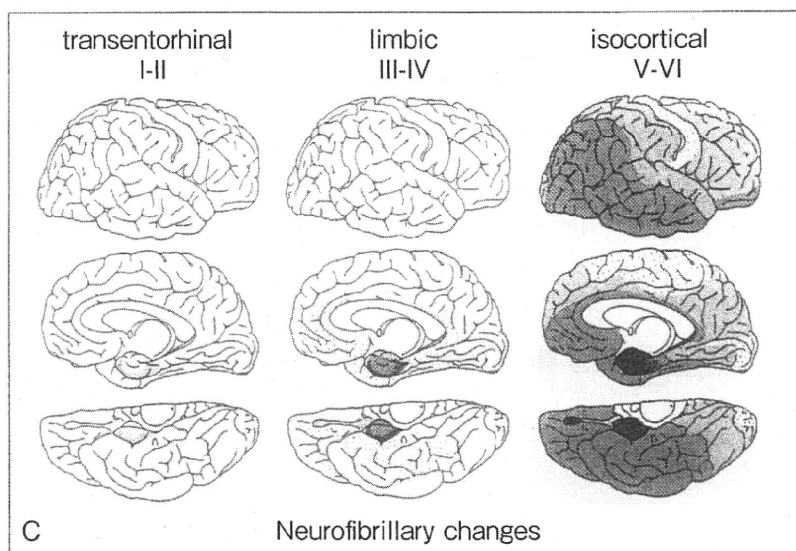
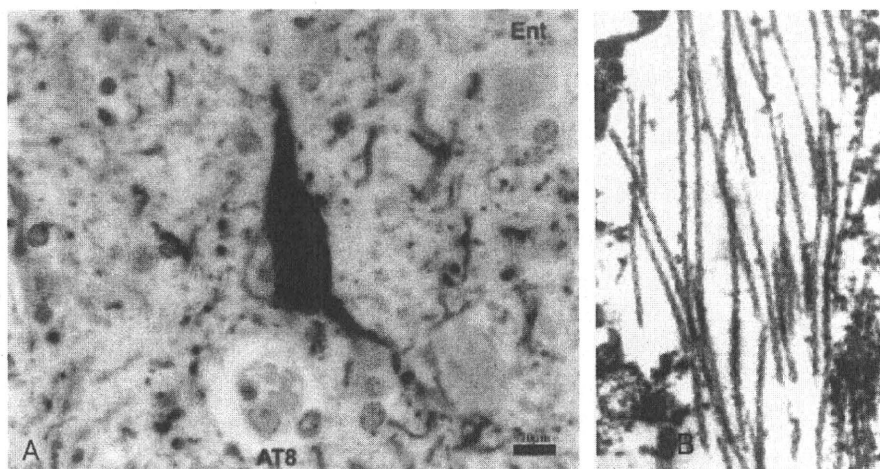


図5 神経原線維変化の Braak ステージ分類 (Braak & Braak)
A 神経原線維変化を構成する paired helical filament の電顕像 B 抗リン酸化タウ抗体免疫染色で描出されたアルツハイマー神経原線維変化 C Braak のステージ分類 認知機能障害とステージ分類が平行して動くことは、多くの所見が支持する。

表1 アルツハイマー病プロジェクト

前方視的追求の基準として行っている。

1. センター物忘れ外来をベース
2. 一次スクリーニング (初診時)
 - ・ CT, 臨床症状, MMSE/ HDSR
3. 二次スクリーニング (1泊2日クリニカルパス)
 - 1) リバーミード行動記憶テスト (RBMT)
 - ・ Frontal Assessment Battery (FAB)
 - ・ Geriatric Depression Scale (GDS)
 - 2) 髄液バイオマーカー (ptau, tau, Abeta, 5HIAA, HVA)
 - 3) MRI (3D Voxel Based Morphometry : VSRAD)
 - 4) 脳血流 SPECT (ECD eZis 3.0 SVF)
 - 5) 回診 (筆頭著者)
4. コンセンサスカンファレンス
 - 1) 精神科・神経内科・高齢者ブレインバンク合同で診断確定
 - 2) FDG, アミロイドプローブ (PIB), Dopamine PET 適用決定
5. 推定背景病理に基づく的確な治療的介入
6. 患者死亡時, 極力剖検を得る努力を行う

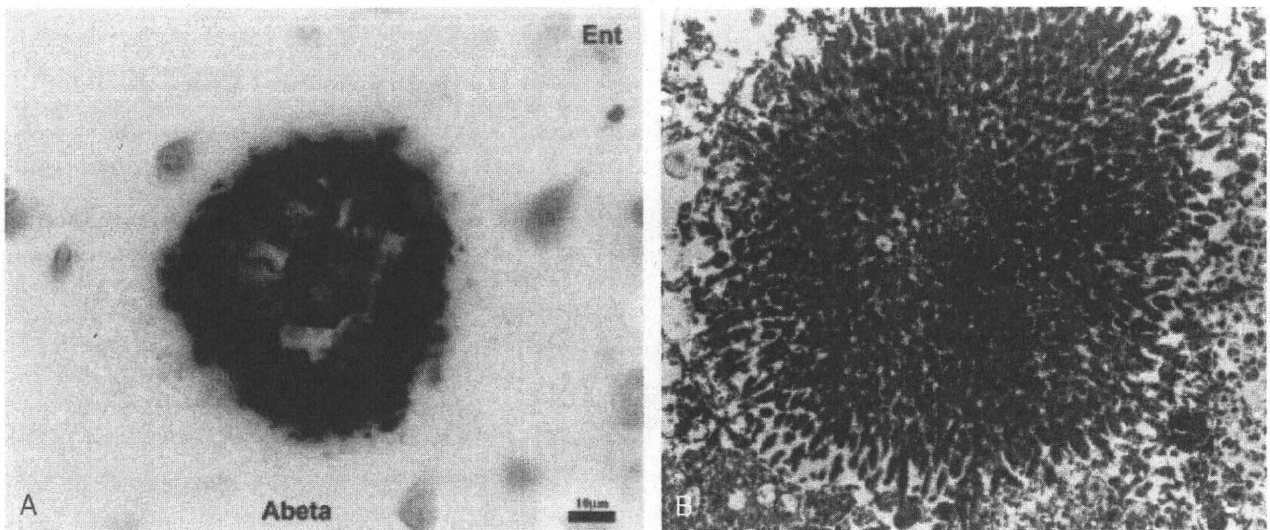


図6 老人斑の Braak ステージ分類 (文献5より引用, 一部改変)

A 抗アミロイドβ蛋白抗体免疫染色で描出された定型的老人斑 B 老人斑の電顕像 アミロイド線維の集積が確認できる。C ステージ分類 ステージ分類と認知機能自体は関連しないが, ステージcでないと, Braak 神経原線維変化が新皮質ステージには原則としてならないという, 相互作用が存在する。