

図2-b アルツハイマー病新診断基準(高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

従来のアルツハイマー病(AD)は、アルツハイマー認知症(Alzheimer dementia)とされ、何らかの認知機能障害を呈し、バイオマーカーがADを支持するものを、prodromal ADと定義する。一方老人斑の蓄積だけであっても、将来ADに進行する群を、subclinical AD(sAD)と定義する。現在のUS-ADNI2の主たる目的にsAD群の同定基準の選定があげられている。

ることが決定づけられている症例群は、subclinical Alzheimer disease(sAD)と定義された(図2-b)。

これは、A $\beta$ 軽減のための、 $\gamma$ 、 $\beta$ セクレターゼ阻害剤、A $\beta$ 能動・受動ワクチン療法が、すべて無効であることが明らかとなったことについて、ADDの段階では既に遅すぎるとの反省が生まれたことによる。アミロイドが蓄積した後に、タウの沈着が誘導されるという、A $\beta$  cascading仮説に基づき、タウの沈着が起きた段階ではタウの除去が有効であるとの観点で、現在AD治療はタウにシフトしており、その場合pADが治療対象となる。一方、A $\beta$ 除去は、ADの進展予防にむしろ有用で、sADを的確に診断し、介入することが重要であろうと提言されている。

この新診断基準にあてばまるよう、著者らの症例群を、ADNFTステージII/III、SPステージ

A/Bをカットオフ値として分類した(表2)。アルツハイマー病変化(Alzheimer disease change: ADC)がpADに、SP優位老年性変化(plaque dominant senile change: PSC)がsADにほぼ該当すると考えられる。PSCは、Dicksonらはpathological agingと呼称している。

著者らの検討は、A $\beta$  cascading仮説を支持するものである。ただし、辺縁系までの沈着は、A $\beta$ 蓄積とは相関せず<sup>6)</sup>、むしろ加齢が大きな影響を与える。ADNFTステージIII以上、SPステージA以下を、神経原線維変化優位型老年性変化(neurofibrillary tangle-predominant senile change: NFTC)と分類したが、これらの症例群は、記憶障害以外のドメインは侵されず、記憶障害型MCIのレベルにとどまり、90歳以上の高齢になり全身症状が加わるか、脳血管障害を併発しないかぎり、認知症レベルには至らない。SPがA以下で、ADNFTがV以上の症例は、

表2 新しいアルツハイマー病診断基準に沿った, Braak  
ステージ分類に基づく老年性変化のカテゴリー

		NFT stage					
		0	I	II	III	IV	V
SP stage	0	MSC			NFTC		
	A	(49.9%)			(8.0%)		
	B	PSC			ADC		
	C	(21.9%)			(20.1%)		

カットオフを老人斑(SP)ステージA/B, 神経原線維変化(NFT)ステージII/IIIに定めると, 理解が容易になる。アルツハイマー病変化(ADC)は prodromal Alzheimer disease(AD)にほぼ合致することが予想される。一方, SP優位老年性変化(plaque dominant senile change)は Dicksonらは病的老化と呼んでおり, subclinical ADと合致することが予想される。

MSC: minimal senile change, NFTC: NFT-prodominant senile change, PSC: plaque-dominant senile change, ADC: Alzheimer disease change.

PSC=subclinical AD, ADC=prodromal AD.

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化症(difuse neurofibrillary tangle with calcification)か, 広範脳梗塞を伴い, 同側にNFTの新皮質までの進展を伴った, いずれも特殊例である。ただ, BraakのNFT分類単独では, 少数ながらタウの沈着を主体とする, ADとは明らかに異なる症例が迷入してくるので, 著者らはSPステージもAD病変のカテゴリー分類には加えている。

### 3. AT8免疫染色を用いた Braak ステージ

GB法は技師の能力に依存するため, Braakは現時点でADNFTを最も鋭敏に検出できる, 抗リン酸化タウ抗体(AT8, Innogenetics社)免疫染色を用いたステージ分類を新たに提唱した。前方・後方海馬と第一側頭回, 視覚領・視覚連合野でステージ分類をする方法で, 移行嗅内野ステージ(I), 嗅内野ステージ(II), 海馬ステージ(III)は変わらないが, 第一側頭回まで進展していればIV, 視覚連合野であればV, 視覚領であればVIとするものである。また, 細胞質内NFTのみを評価対象とし, neuropil threadや, びまん性陽性であるpretangleは除外することを原則とする。この染色は, より厳密性を欠くかたちで, BrainNet EuropeでAlafuzoffらにより標準化されている<sup>7)</sup>。

BBARでは, Braakの論文に基づき, GB法に

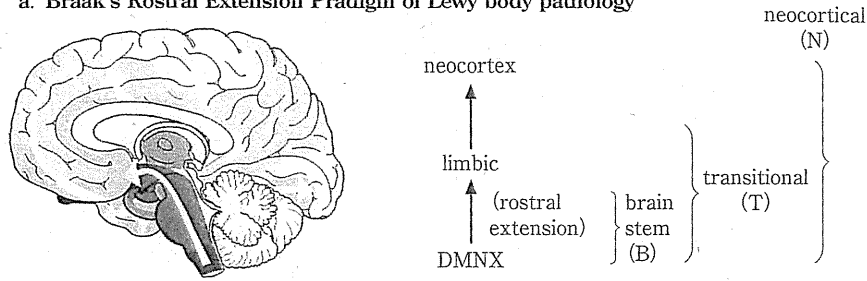
よるステージ分類との対比を行った。全般にAT8ステージ分類の方が, GBステージ分類より高くなる傾向が明らかにある。しかし国際標準化のためには, 特に英・米の技術者が染色できないGB法は, 説得力を保てない。ただ, ADNFTとpretangleの区別, neuropil threadは評価対象としないという点が, 技師間の差, 施設間差, 検者間差を生む可能性はある。BBARでは全例BraakのGBステージとAT8ステージで評価することで, 基礎データ提供の努力を継続している。

### 4. レビー小体病理の Braak ステージ

Braakは同様の手法をレビー小体病理に適用することで, 有名な脳幹上行仮説を提唱した(図3-a)<sup>8)</sup>。100 $\mu$ m厚浮遊切片を用い, 抗 $\alpha$ シヌクレイン抗体免疫染色で行ったが, AD変化への適用と異なり, 2つの大きな問題点を有する。

(1) 連続剖検例より認知症例を除外したとしており, バイアスのかかった集団の検索結果である。これは上記のADNFT, SPの全連続剖検例を用いた結果と異なる。この結果, ADだけでなく, DLBでパーキンソン症状が臨床的に記載されていない群を除外する結果を招いている。

a. Braak's Rostral Extension Pradigm of Lewy body pathology



b. Olfactory-Amygdala Extension of Lewy body pathology

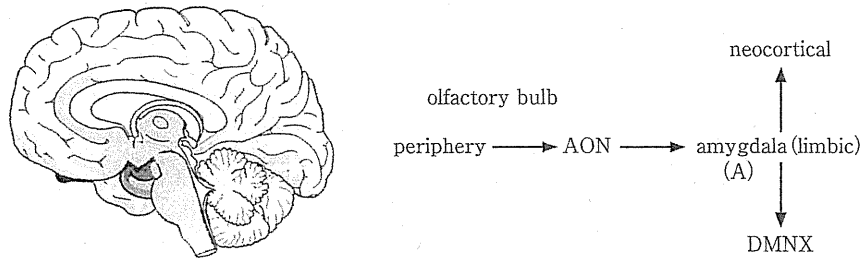


図3 レビー小体の進展形式(高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

a. Braakの有名な脳幹上行仮説. b. 著者らは高齢者連続剖検例を用い、嗅球・扁桃核進展経路が独立して存在することを明らかにした<sup>9)</sup>.

(2) 免疫染色を用いている点で、レビー小体病理を正確にとらえているかどうか不明である。本来100 $\mu$ m厚切片ではH. E. 染色が不可能であるため、レビー小体の本来の定義であるH. E. 染色による確認は一切行えない。また、著者らがリン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体をBraak博士の要望に応えお送りしたが、判断できないとの回答であった。これは、リン酸化抗体は感度・特異度とも高いこと、しかし検体の固定に大きく影響を受けることが、採用できない理由と考えられる。

この2つの方法論的問題に加え、著者らが指摘した嗅球・扁桃核進展経路が存在すること(図3-b)<sup>9)</sup>、ADNFT、SPと異なり、レビー小体の場合は末梢神経系に出現するため、中枢神経系のステージ分類だけでは全体が評価できないことが問題となる(図4)。

現在著者らの非難を受けて、Braakらは dual

hit hypothesisを提唱している<sup>10)</sup>。病因(恐らくウイルス)が、口から入り、嗅粘膜より嗅球、口蓋扁桃・消化管より舌咽・迷走神経を通り延髄に至る2経路で、中枢神経系に到達している。これについては、末梢を含めた網羅的検討をBBARでは継続しているが、彼らの仮説をサポートするデータは得られていない。

おわりに

Braakのアルツハイマー病理ステージ分類について述べ、認知症診療とのかかわりを述べた。バイアスのかからない多数例を検索し、老化を連続性変化で、閾値を超えたときに症状が出現すること、技師間の差、施設間差、検者間差の生じにくい進展分類を採用したことが、オリジナルである。一方、レビー小体病理ステージは、更なる検討が必要である。

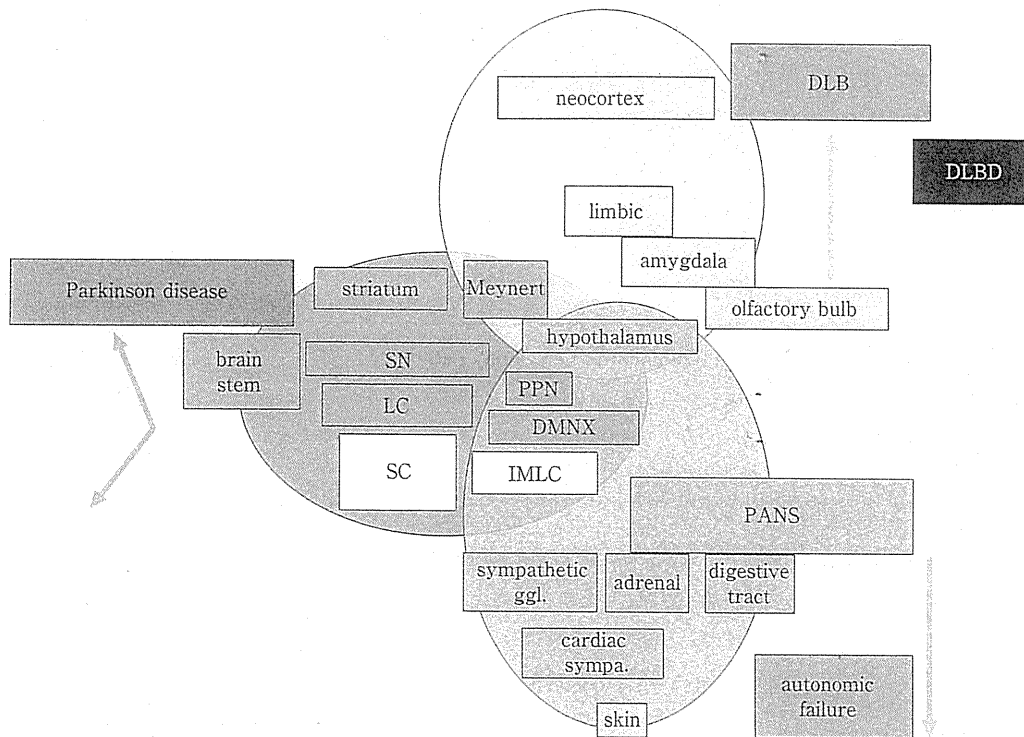


図4 レビー小体病(高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

レビー小体病は全身疾患である。アルツハイマー病とは異なり、末梢自律神経系にも出現する。多系統萎縮症のように、病変の主座により、病型が異なるが、オーバーラップが当然存在し、高齢者においては、病変は一般的に、どの症状で初発しようと既に広範であるとの理解が必要である。

#### ■ 文 献

- 1) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239-259, 1991.
- 2) Mirra SS: The CERAD neuropathology protocol and consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease: a commentary. *Neurobiol Aging* 18: S91-94, 1997.
- 3) Khachaturian ZS: Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42: 1097-1105, 1985.
- 4) Yamaguchi H, et al: Distinctive, rapid, and easy labeling of diffuse plaques in the Alzheimer brains by a new methenamine silver stain. *Acta Neuropathol* 79: 569-572, 1990.
- 5) Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24: 254-260, 2004.
- 6) Katsuno T, et al: Independent accumulations of tau and amyloid beta-protein in the human entorhinal cortex. *Neurology* 64: 687-692, 2005.
- 7) Alafuzoff I, et al: Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Brain Pathol* 18: 484-496, 2008.
- 8) Braak H, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211, 2003.
- 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, 2008.
- 10) Hawkes CH, et al: Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33: 599-614, 2007.

## 認知症の病理学

Neuropathology of dementia

特集

村山 繁雄 齊藤 祐子\*

MURAYAMA Shigeo SAITO Yuko

認知症

Key words タウ 迂回回 記憶障害型軽度認知障害 前頭側頭型認知症  
機能画像

認知症の病理学は多岐にわたるため、われわれが現在最も注目している嗜銀顆粒性認知症について述べる。嗜銀顆粒(AG)は Gallyas-Braak (GB) 鍍銀染色で、高齢者に高頻度に認められ、アルツハイマー型神経原線維変化(ADNFT)とも neuropil thread (NT)とも異なる構造として発見された<sup>1)</sup>。AG 以外に認知症の原因が認められない群を、嗜銀顆粒性認知症(AGD)と呼称し、高齢者連続剖検例においては、アルツハイマー病に次ぐ頻度を占める<sup>2)</sup>。その後タウパチーとして再定義され<sup>3)</sup>、4リピートタウから形成されることが明らかとなった<sup>4)</sup>。本稿では、認知症、運動障害の臨床的縦断研究後、極力剖検を得、臨床情報と病理所見の統合を行う、高齢者ブレインバンクプロジェクトよりのAGDの知見を述べ、連続的变化を示す認知症病理への、臨床・画像・病理の統合的アプローチを紹介する。

## 神経病理所見

AG は neuropil に出現する、GB 染色で確認されるコマ状あるいは紡錘状の形態をとる構造物である(図1)。存在の確認には、抗リン酸化タウ抗体(AT8は国際標準)免疫染色の感度が高いが、抗AR タウ抗体(市販抗体はRD4のみ)、3R タウ抗体(RD3)免疫染色の特異度が高い。また腫大神経細胞、bush like astrocyte、oligodendroglial coiled body 等、4R タウ陽性構造を伴う。

AG の出現頻度は高齢者ブレインバンク(平均

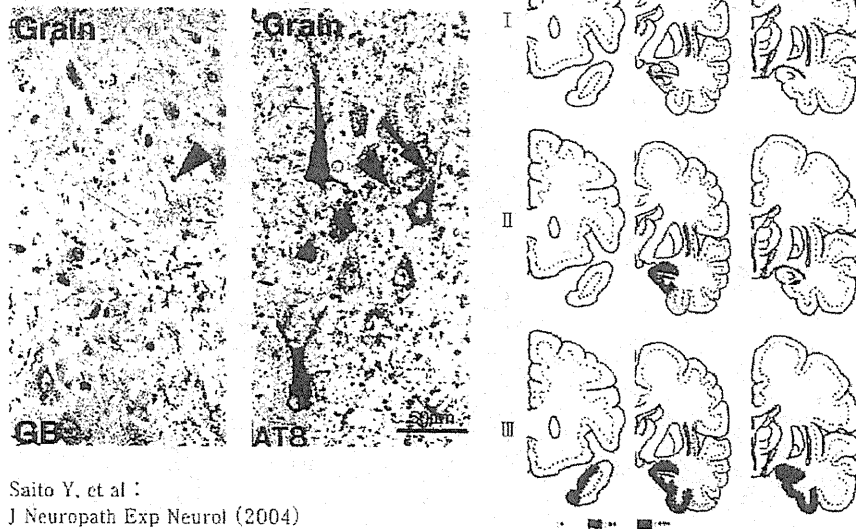
年齢およそ80歳)のほぼ2/3で、60代から出現を認め、頻度、程度ともに、年齢とともに増加傾向を示す。また変性型老化性変化として、65歳以上では、ほぼ100%である ADNFT、80%近い老人斑(SP)に次ぎ、第3位を占める。

われわれは、AG の進展分類を提唱しており(齊藤分類<sup>5)</sup>)、ヨーロッパ神経病理学会で承認されている<sup>6)</sup>。すなわち、迂回回ステージ(Stage I)、側頭葉ステージ(Stage II)、前頭葉ステージ(Stage III)で、Stage IIIで認知機能障害を高率に呈する<sup>5)</sup>。また、剖検時軽度認知障害に対応すると考えられる CDR 0.5の症例では、AGD の頻度が最も高い<sup>7)</sup>。

AG の進展レベルと老人斑の進展レベルとの相

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク \*国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

Staging of Argyrophilic Grains (BBAR)



Saito Y, et al :  
J Neuropath Exp Neurol (2004)

図1 嗜銀顆粒性認知症進展ステージ分類

左：Gallyas Braak 染色での嗜銀顆粒(矢尻)。  
中央：AT8免疫染色による嗜銀顆粒(矢尻)と pretangle(矢印)。  
右：嗜銀顆粒性認知症進展ステージ分類。I：迂回回ステージ、II：側頭葉ステージ、III：前頭葉ステージに分類され、ステージIIIが認知障害と関連する(高齢者ブレインバンクホームページ <http://www.mci.gr.jp/BrainBank> より引用)。(Approved by European Society of Neuropathology as the Staging Standard in 2010)

関はなく<sup>5)</sup>、びまん性老人斑が多い点で、AD とは区別される。また、神経原線維変化優位型変化を伴うことが多い。

AG の進展に伴い、最好発部位である迂回回の萎縮が特徴となる(図2)<sup>9)</sup>。また、AG は同じ4R タウオパチーである皮質基底核変性症と同様、高率に左右差を伴う<sup>9)</sup>。

### 病理から臨床への還元

高齢者ブレインバンクでの検討では、臨床症状としては、記憶障害が前景に立つ点でAD との鑑別が難しいが、易怒性、性格変化等の、前頭側頭型認知症(FTD)様の症状を軽いながら伴うことが一般的である<sup>9)</sup>。また進行が緩徐である点は、AD とは明らかに異なる。一方、精神科でフォローされている例では、FTD 症状が前景に立つ場合が多いことが報告されており<sup>10)</sup>、疾患のスペクトラムと考えられる。

画像上は、病理学的に確認される迂回回の左右

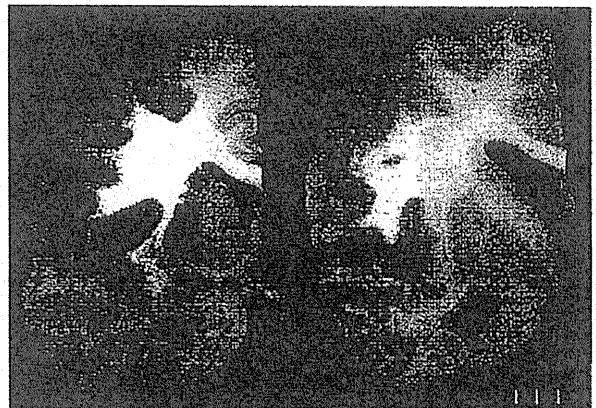


図2 嗜銀顆粒性認知症の肉眼像

(静岡てんかん神経医療研究センター小尾智一博士提供)  
迂回回の著明な萎縮と、側脳室下角の拡大が特徴的である。本例は診断困難認知症とされており、われわれが再検索し、嗜銀顆粒性認知症と診断した症例である。

差を持った萎縮を反映し、形態・機能統計画像(図3)で、左右差を持った側頭葉内側面の萎縮・代謝血流低下が診断上有用である<sup>9)</sup>。われわれはMRI VSRAD と ECD SPECT eZis 3.0, <sup>18</sup>F-FDG PET を用いているが、機能画像がより鋭敏である。またVSRAD の旧版は、迂回回病変を強く反映するため、MMSE の割にVSRAD の Z score

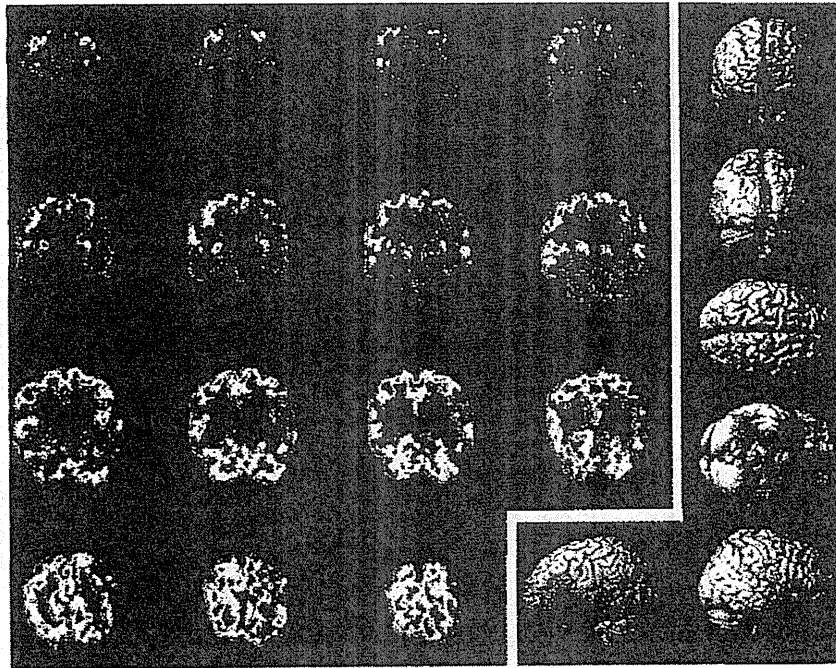


図3 嗜銀顆粒性認知症(剖検確定例)の, FDG PET 画像

左が原画像, 右がSPM 処理統計画像( $p < 0.01$ で代謝低下部位を赤で表示). 左側頭葉内側面前方の代謝低下が, 統計画像でより明瞭に認められる. (石井賢二博士提供, 高齢者ブレインバンクホームページ <http://www.mci.gr.jp/BrainBank> より引用).

が高い特徴を有する。

髄液バイオマーカーは, 剖検確定診断例の検討からは, タウ, リン酸化タウがわずかに高値をとる場合がある。A $\beta$ 値は原則として正常であるが, A $\beta$ 沈着と相関し低下する場合がある。

バイオマーカーとして最も有用なのは,  $^{11}\text{C}$ -PIB (Pittsburgh Compound B) PET である。多くの症例で陰性となるが, 一部 A $\beta$ 沈着と相関し, 陽性となる場合もある。しかし, 最も多く蓄積する例でも, AD とはパターンが明らかに異なる。

治療について, 塩酸ドネペジルは原則として不応であり, 高齢者が多いため, 鑑別診断なき投与は, 錐体外路症状による, 歩行障害, 転倒を誘発する危険がある。

新皮質連合野が比較的保たれることを反映し, 遂行機能障害は軽い。したがって, 記憶障害と性

格異常を適切に管理すれば, ADL が長く保たれる点は AD とは異なる。

## まとめ

AGD は, 神経病理学的に高齢者変性型認知症では AD に次ぐ頻度であるが, 臨床症状からは, AD との鑑別が困難である。髄液バイオマーカー, 構造・機能画像を用いることで, 今後見逃さない配慮が必要である。

認知症の病理学で最も重要な点は, 進行していく病態を評価するには, 連続性を持ったコホートのデータを持つことが必要である点である。さらに, 臨床・画像・病理連関の重要性を強調し, 結びとしたい。

## 文 献

- 1) Braak H, Braak E: Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *NeurosciLetters* 76: 124-127, 1987.
- 2) Braak H, Braak E: Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categor-

- ies and neuropathological diagnostic criteria. *Journal Neural Transm* 105 : 801-819, 1998.
- 3) Tolnay M, et al : Argyrophilic grain disease : widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta Neuropath* 93 : 477-484, 1997.
  - 4) Togo T, et al : Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 61 : 547-556, 2002.
  - 5) Saito Y, et al : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 63 : 911-918, 2004.
  - 6) Kovacs GG, Budka H : Current concepts of neuropathological diagnostics in practice : neurodegenerative diseases. *Clin Neuropath* 29 : 271-288, 2010.
  - 7) Saito Y, Murayama S : Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 27 : 578-584, 2007.
  - 8) Saito Y, et al : Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropath Exp Neurol* 61 : 789-796, 2002.
  - 9) Adachi T, et al : Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropath Exp Neurol* 69 : 737-744, 2010.
  - 10) Togo T, et al : Clinical features of argyrophilic grain disease : a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psy* 13 : 1083-1091, 2005.



