

PiB PET 施行後、生前同意に基づき剖検、 老年期変性複合病理を認めた 99 歳女性剖検例の検討

分担研究者 高尾昌樹¹⁾

研究協力者 初田裕幸¹⁾，村山繁雄¹⁾

1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究要旨

アミロイドイメージングの開発により、脳内アミロイド β 沈着を可視化可能となり、アルツハイマー病の超早期診断、治療効果判定に役立つと考えられている。しかし、老年期変性疾患は複数合併することがしばしばである。本研究では生前 ¹¹C-PiB PET を施行、その後剖検になった症例ににつき、脳内におけるアミロイド β の沈着に加え、その他の老年性変化について検討する。本症例は 97 歳時に PiB PET を施行、陽性と診断された。また、進行性の認知障害、パーキンソニズム、自律神経障害の存在より、臨床的にはレビー小体型認知症と診断された。2 年後の 99 歳時、不慮の転帰をとり剖検。神経病理学的に検索し、老人斑を中心とするアミロイド β の沈着を確認、また神経原線維変化も高度で、アルツハイマー病と診断、生前の PiB PET と矛盾しない結果を認めた。しかし、レビー小体型認知症、TDP-43 proteinopathy / 海馬硬化症、進行性核上性麻痺型変化、嗜銀顆粒性疾患、多発性脳血管障害も認め、これらは PiB PET で存在の有無を推測することはできなかった。以上より、PiB PET で陽性であった場合、脳内へのアミロイド β の沈着の存在を示唆するが、その他の背景病理の存在を否定するものではないことを示した。

A. 研究目的

現在、治療対象を選択するためのアルツハイマー病 (AD) の客観的指標 (surrogate biomarker) について、アミロイドイメージングの開発により、脳内アミロイド β 沈着を可視化可能となっており、AD の発症予測や超早期診断に優れ、実用化が進んでいる。また、アミロイドイメージングは治療効果判定あるいは予防効果判定のための surrogate biomarker としての役割も期待されている。

しかし、老年期変性疾患は複数合併することがしばしばである。

この度、生前 ¹¹C-Pittsburgh Compound-B (PiB) PET (Klunlら Ann Neurol 2004) を施行され、その後不慮の転帰をとり、生前同意に基づき剖検になった症例が得られた。本研究は、本症例につき、脳内におけるアミロイド β の沈着に加え、その他の老年性変化について免疫組織化学的検索を含め検討することを目的とする。

B. 研究方法

当施設にて PiB PET 施行後に不慮の顛末を生じ、剖検の同意が御遺族より得られた、当施設にて剖検評価を実施した死亡時 99 歳女性例を対象とした。

PET は、97 歳時に PiB 投与後 40-60 分後に撮像を行った。各部位における PiB の集積を数値化し、小脳皮質後葉との比を算出、SUVR (standardized uptake value ratio) とした。

神経病理学的検索的基盤は、<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>にも公表している高齢者ブレインバンクプロトコールに基づいて行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、アミロイドイメージング、剖検、付随する検査項目について、それぞれ施設倫理委員会にて承認済みである。本研究への参加については、インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者のみが行う。対象者が AD などの認知機能障害を伴うことが多く、患者本人から有

効な同意を得ることが困難な場合は、本人の意思や利益を代弁できる配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、同居の親族を代諾者に選定し、同意を文書により得る。剖検同意も代諾者による同意を得る。アミロイドイメージングの安全性については、本施設では既に200例を超える経験があり、また本邦を含め全世界数十施設の実施例と合わせ、副作用などは報告されておらず問題はないと考えられる。プロトコル全体での放射線被曝も、一般的な診療放射線医学検査の被曝量と照らし合わせ、安全性に問題ないと考えられる。

C. 研究結果

臨床経過

84歳頃、物忘れ、認知機能低下が出現した。87歳時、独居困難にて老人ホーム入所したが、精神症状は認めず。93歳時、鎖骨骨折、95歳時、左大腿骨頸部骨折・手術を受傷した。97歳時、起立性低血圧による三度の意識消失発作あり、入院精査、起立性低血圧によると評価した。その他、緩徐進行性の認知障害(MMSE 2/30)、パーキンソニズム(akinesia, rigidity)の存在より、レビー小体型認知症の疑いと診断、ドネペジル 2 mg を開始、以後、嚥下性肺炎を繰り返した。99歳時、嚥下性肺炎・呼吸不全で死亡した。

検査所見 (97歳時)

MRI: 小虚血梗塞、leukoaraiosis、Fazekas grade III。右上側頭回に陳旧性梗塞。小出血多発。海馬萎縮、VSRAD 6.12。

ECD-SPECT: 両側前頭葉、右基底核の血流低下
eZis: 両前頭葉、Sylvius 裂周囲、基底核、前帯状回、後部帯状回～楔前部の血流低下。Severity 1.17、Extent 9.76%、Ratio 0.93 倍

MIBG 心筋シンチ: H/M 比 early 2.208, delay 2.091
髄液: tau 348.7 pg/ml、ptau 69.6 pg/ml、Aβ 316.6 pg/ml、HVA 5.3 ng/ml、5-HIAA 7.7 ng/ml

脳波: 全般的に徐波化

Tilt 試験: 140/74→60°3分 で 97/55 となり中止

PiB PET (97歳時)

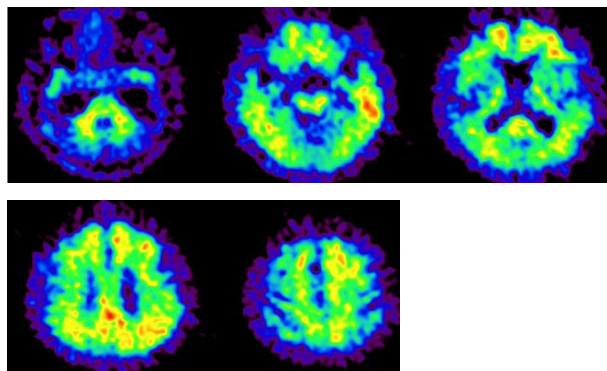


図1 前頭葉、側頭葉、頭頂葉外側、楔前部に集積あり。陽性と判定。

神経病理所見

1. アルツハイマー病

1.1. 老人斑: 大脳皮質に多数あり、固有海馬や中心前回にも散見。小脳にも少数あり

(Braak stage C, Thal phase 4)

1.2. 神経原線維変化: 海馬、海馬傍回、側頭葉新皮質に多数あり。中心前回、後頭葉は少数 (Braak stage V)

2. レビー小体型認知症: 末梢自律神経系、黒質線条体系、辺縁系、大脳皮質と広範に多数のレビー小体を認める (Braak stage VI)

3. TDP-43 proteinopathy/海馬硬化症: 側頭葉内側面にリン酸化 TDP-43 陽性神経細胞質内封入体、threads を散見、核内封入体もわずかに伴う。

4. 進行性核上性麻痺型変化: 脳幹、側頭葉新皮質、弁蓋部に tuft shaped astrocytes を散見。

5. 嗜銀顆粒性疾患: 側頭葉内側に散見。

6. 多発性脳梗塞・出血

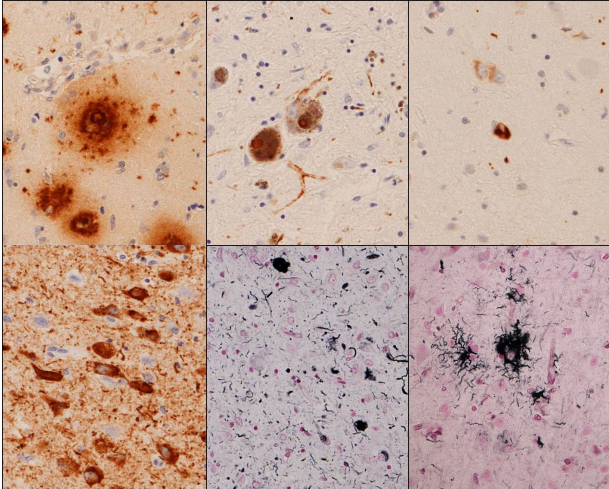


図2 左上：老人斑（側頭葉；抗アミロイドβ抗体免疫染色）左下：神経原線維変化（側頭葉；抗リン酸化タウ抗体免疫染色）中上：レビー小体（黒質；抗リン酸化αシヌクレイン抗体免疫染色）中下：嗜銀顆粒（扁桃核；Gallyas-Braak 鍍銀染色）右上：神経細胞質内封入体（海馬傍回；抗リン酸化 TDP-43 抗体免疫染色）右下：tuft-shaped astrocyte（側頭葉；Gallyas-Braak 鍍銀染色）

D. 考察

本症例は PiB PET で陽性と診断され、2 年後に不慮の転帰をとり、生前同意に基づき剖検、神経病理学的に検索し、老人斑を中心とするアミロイドβの沈着を確認、また神経原線維変化も高度で、アルツハイマー病と診断、矛盾しない結果を認めた。しかし、レビー小体型認知症、TDP-43 proteinopathy / 海馬硬化症、進行性核上性麻痺型変化、嗜銀顆粒性疾患、多発性脳血管障害も認め、これらは当然であるが、PiB PET で確認することはできない。

2013 年の US ADNI 神経病理コアにおける報告では、最終神経病理診断を行った 31 例（うち未確定が 8 例）のうち、9 例のみが単一疾患（29%）で、2 つの疾患の合併が 9 例（29%）、3 つの疾患の合併が 4 例（13%）、4 つの疾患の合併が 1 例（3%）で、これらを合わせると 45% と高頻度で複数の疾患が合併するとされる。また、当施設の検討（Saito ら Neuropathology 2007）でも、認知症患者 228 例のうち 16%、軽度認知症患者の 57 例のうち 24% が複

数の老年期変性病理をもち合わせていると報告している。本例は 6 種の疾患を合併し、高齢者、特に超高齢者の臨床においては、背景病理が単一であるとは限らないことから、アミロイドイメージングの診断だけでなく、臨床症候、その他のバイオマーカーなどを併せて診断が重要である。

E. 結論

PiB PET で陽性であった場合、脳内へのアミロイドβの沈着の存在を示唆する。しかし、その他の背景病理の存在を否定するものではない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai K, Tokumaru A, Nakatsuka t, Murayama S, Hasebe S, Imabayashi E, Kanemaru K, Takao M, Hatsuta H, Ishii K, Saito Y, Shibamoto Y, Matsukawa N, Chikui E, Terada H. Imaging spectrum of sporadic cerebral amyloid angiopathy: multifaceted features of a single pathological condition. Insights Imaging 2014 Feb DOI 10.1007/s13244-014-0312-x

2. 学会発表

- 1) 徳丸阿耶，高尾昌樹，初田裕幸ら．背景病理確定例に基づくアルツハイマー病と嗜銀顆粒性認知症の鑑別．第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会．東京．2013. 4. 26.
- 2) 初田裕幸，高尾昌樹，須原哲也，島田 斉，篠遠仁，石渡喜一，石井賢二ら．PiB PET 集積とアミロイドβ免疫染色とチオフラビン S 染色の剖検例における検討．第 32 回日本認知症学会学術集会．松本．2013. 11.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他： 特になし