

# 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プロトコールに準拠し、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プロトコール(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
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 A $\beta$ ：右前頭・側頭・後頭極、右小脳、右後方海馬 リン酸化 $\alpha$ 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)

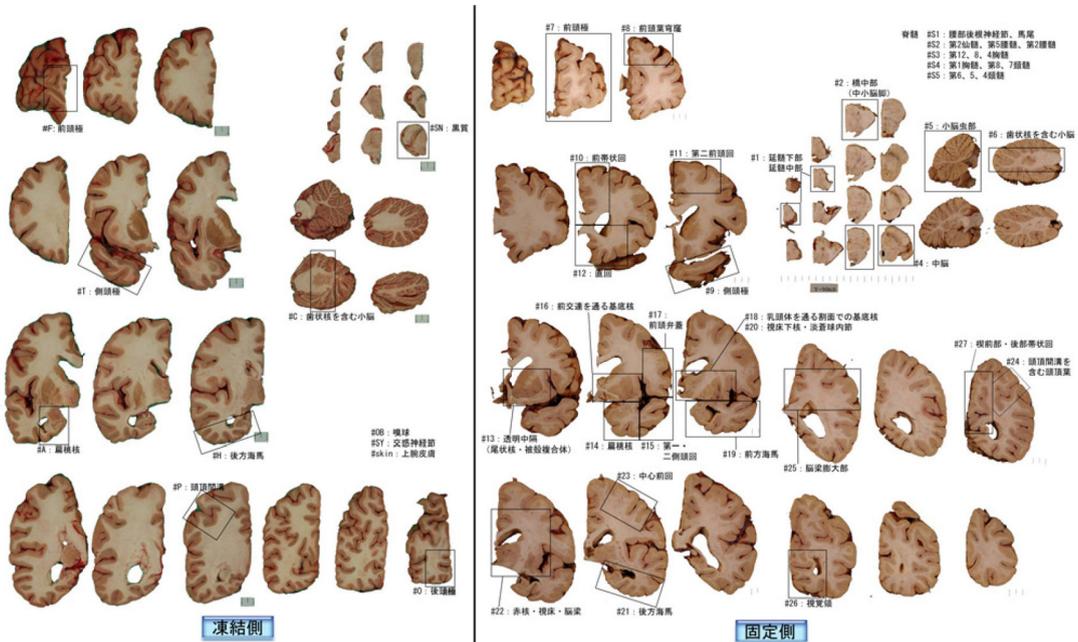


図1 高齢者ブレインバンク切り出し部位 (www.mci.gr.jp/BrainBank/より引用)

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

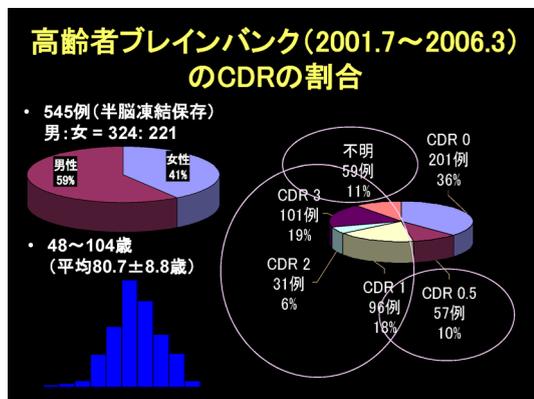


図2 高齢者ブレインバンク例のプロフィール  
MCIにほぼ相当するCDR 0.5例は10%、CDR 1以上の認知症例が43%であった。

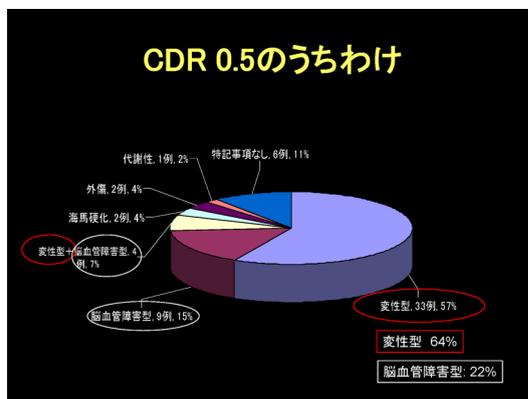


図3.a CDR 0.5例の内訳

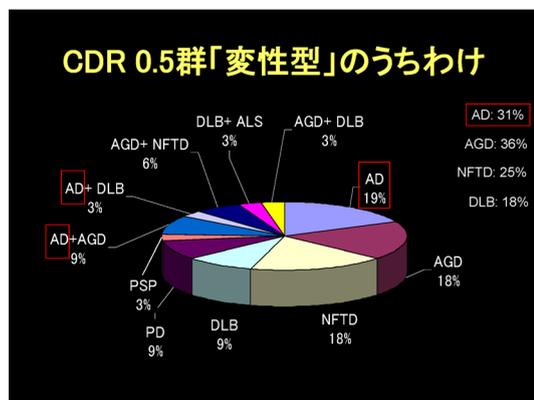


図3.b CDR 0.5群中変性型の内訳

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

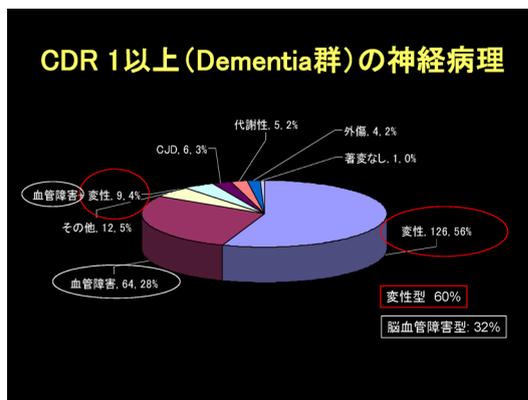


図4.a 認知症例の内訳

## 結果

### 1. 後方視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%、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、重複病理を

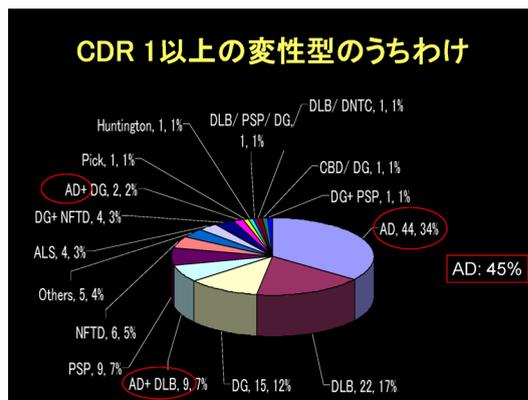


図4.b 変性型認知症例の内訳

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

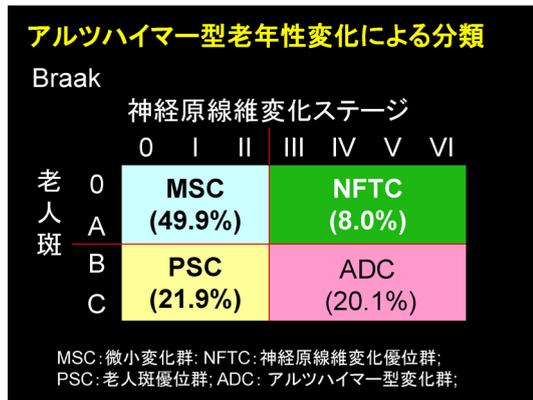


図5.a アルツハイマー型変化による老年性変化の分類



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Aβ 1-42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。