

- Neurol 62: 1821 - 1830, 2005.
- 9) Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas - Anterion C, Michon A, Martin C, Charbonnier F, Raux G, Camuzat A, Penet C, Mesnage V, Martinez M, Clerget - Darpoux F, Brice A and Frebourg T: Early - onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 65: 664 - 670, 1999.
- 10) Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, Dickinson A, Fox NC, Harvey RJ, Houlden H, Rossor MN and Collinge J: Early onset familial Alzheimer's disease: Mutation frequency in 31 families. *Neurology* 60: 235 - 239, 2003.
- 11) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak - Vance M, Enghild J, Salvesen GS and Roses AD: Apolipoprotein E: high - avidity binding to beta - amyloid and increased frequency of type 4 allele in late - onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 1977 - 1981, 1993.
- 12) 東海林幹夫, 桑野良三, 朝田 隆, 今川正樹, 樋口 進, 浦上克哉, 荒井啓行, 井原康夫: アルツハイマー病診断・評価基準試案. *臨床神経学* 45: 128 - 137, 2005.
- 13) Kuwano R, Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Tsukie T, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I and Ihara Y: Japanese Genetic study Consortium for Alzheimer's Disease: Dynamin - binding protein gene on chromosome 10q is associated with late - onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 15: 2070 - 2082, 2006.
- 14) Fleisher A, Grundman M, Jack CR Jr, Petersen RC, Taylor C, Kim HT, Schiller DH, Bagwell V, Sencakova D, Weiner MF, DeCarli C, DeKosky ST, van Dyck CH and Thal LJ: Alzheimer's Disease Cooperative Study. Related Articles, Links Sex, apolipoprotein E epsilon 4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 62: 953 - 957, 2005.
- 15) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E and Sczuzufca M: Alzheimer's Disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 66: 2112 - 2117, 2005.

## 2 認知症の病理

### — ふたつの非アルツハイマー型変性認知症について —

高橋 均

新潟大学脳研究所病理学分野

### Neuropathology of Dementia

### — Two Non - Alzheimer - type Degenerative Dementias —

Hitoshi TAKAHASHI

*Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata*

Reprint requests to: Hitoshi TAKAHASHI  
Department of Pathology Brain Research  
Institute University of Niigata  
1 - 757 Ashahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8585 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学脳研究所病理学分野 高橋 均

## 要 旨

認知症において、アルツハイマー病はもっとも頻度の高い疾患である。今日、その病態、治療に関する研究は、本邦においても、国家的規模で進行している。「脳(こころ)の21世紀」において、医学的観点からみると、本症の制圧、撲滅がもっとも高い優先権を有する研究課題といえるかもしれない。しかし、一方で、非アルツハイマー型変性認知症の重要性も指摘されてきている。アルツハイマー病に次ぐ認知症はどのような疾患か。それはもっとも頻度の高い神経変性疾患のひとつ、すなわちレビー小体( $\alpha$ -シヌクレインの神経細胞胞体および突起内沈着)の出現を特徴とするパーキンソン病と強くリンクするものである。また、いまだその疾患概念の確立にまでは至っていないが、認知症を示した、あるいは認知症の明らかでない多くの高齢者の脳の検索から浮かび上がってきた新たな病態の存在も知られるようになった。それは、今日、高齢者に発症する認知症のかなりの部分を占めるのではないかと推測されている。それは側頭葉内側部を中心に、そのニューロピルにリン酸化タウの沈着する疾患である。

キーワード：非アルツハイマー型変性認知症、レビー小体を伴う認知症、認知症を伴うパーキンソン病、嗜銀顆粒性認知症

## はじめに

認知症といえば、社会の誰しものが真っ先にアルツハイマー病を想起することと思う。ことほど左様に、本症は認知症を代表する周知の疾患であり、本邦に限らず高齢化の進む社会において、その患者数は増加の一途を辿っている。しかし、その医学的、社会的問題に呼応して、その研究も国内外において日進月歩の進展を見せている。治療の面では、アルツハイマー病の重要な病理学的所見である老人斑を構成する $\beta$ -アミロイドに対する抗体を用いた免疫療法の開発がある。この免疫療法は先ず遺伝子改変マウスで試みられ、見事に老人斑の形成を阻止したことから、早速、高度アルツハイマー病の患者を対象に治験が開始された。ところが、多くの被治験患者に脳炎様病変を惹起させたとして、即刻、中止となった。しかし、現在もこの治療法の研究は実験動物レベルで鋭意再検討がなされており、近々改めて、治験が開始されると聞いている。

一方、このような状況下に、認知症患者の剖検を依頼される病理医として、“アルツハイマー病に非ず”という症例も多く経験するようになってきている。このような認知症を総じて“Non-Alzheimer-type degenerative dementia”<sup>1)</sup>と呼ぶが、その多くは主として前頭葉、側頭葉を侵す

“Frontotemporal dementia (Frontotemporal lobar degeneration)”とされるものである<sup>2)</sup>。そこには、臨床病理学的知見の蓄積とともに新たな観点から見直されつつあるものから、近年、病理学的にはじめて記載され広く認知されつつあるものである。本稿では、前者、後者の代表的な疾患につき概説することとする。

## レビー小体を伴う認知症と認知症を伴うパーキンソン病

アルツハイマー病に次ぐ認知症は何か。アルツハイマー病の病理組織像は、ふたつの病変、つまり老人斑とアルツハイマー神経原線維変化によって特徴づけられる。前者は $\beta$ -アミロイド、後者はリン酸化タウがその構成タンパクである。以前、アルツハイマー型認知症と診断された患者の脳で、老人斑は存在するが、アルツハイマー神経原線維変化はないか、あっても目立つほどではないという症例の存在(plaque-only Alzheimer's disease)が知られていた。現在、それらの多くはレビー小体の出現を伴う認知症(Dementia with Lewy bodies; DLB)であった<sup>3)</sup>、とみられている(老人斑の増加は必ずしも認知症の発症と関連するものではないと考えられている)。その病理像は、多くの例で大脳皮質にかなりの数の老人斑を

認め、加えて、パーキンソン病でみられるレビー小体（皮質型）の出現を特徴とするものである。レビー小体（脳幹型、皮質型を問わず）の構成タンパクはリン酸化 $\alpha$ -シヌクレインである（新潟大学脳研究所 e-Learning 神経病理 <http://pd21.cihbs.niigata-u.ac.jp/>）。この DLB の臨床診断については、認知症で始まる例は問題ないが、パーキンソニズムで始まる例については、間もなく（1年以内に）認知症を呈する疾患という便宜的な取り決めがあり、また、その病理学的診断も決められた部位におけるレビー小体（神経細胞内リン酸化 $\alpha$ -シヌクレイン陽性構造物）の数を算定することで行われている<sup>4)5)</sup>。

このような背景にあって、パーキンソン病に認知症はみられないのか（上記の取り決めでいうところのパーキンソン病発症後1年以上を経て出現する認知症）、との問題が吟味されるようになった。ある研究者によれば、何とその70%以上もの患者に経過とともに認知症が認められるようになるという<sup>6)</sup>。すなわち、パーキンソン病に伴う認知症（Parkinson's disease with dementia; PDD）である。この数値はいくら何でも大き過ぎるとする意見もあるが、それでも40%にはなるであろうともいわれている。80歳を超す年齢層をみた場合、パーキンソン病は、若干大げさではあるが、ほぼ100人にひとりの病気となる。さて、その剖検によって明らかにされるPDDの病理像であるが、それはDLBのそれと全く同一と考えて差し支えない<sup>7)8)</sup>。従って、実地臨床医のトレーニングや早期治療（残念ながら、いまだアルツハイマー病同様、その認知症に有効な治療法はない）を考慮した場合、DLBの臨床診断が有する価値は理解されるが、その根底にある神経生物学的な病態メカニズムを追求するという観点では、DLBとPDDを区別する意義はほとんどないといっても過言ではない<sup>6)</sup>。病理学的には、DLBと併せPDDというレビー小体の出現を特徴とする病態が認知症における患者数第二位の地位をますます揺るぎないものになっているのである。

## 嗜銀顆粒性認知症

脳組織を特殊な銀染色で観察することによって、近年、はじめて見出された病変がある。それは認知症を引き起こす新たな疾患概念、嗜銀顆粒性認知症（Argyrophilic grain disease）、として確立しつつある<sup>9)</sup>。その病変は高齢者の連続剖検例における検討では、アルツハイマー病と並んでかなりの数に上るものと考えられている<sup>10)</sup>。

臨床的には、高齢者に多く、健忘症を主体とする緩徐進行性の認知症を呈する。アルツハイマー病と診断されていることが多いが、単に高齢のためだろうということ、生前は認知症として認識されていなかった例もあるという。その病理像は、側頭葉内側（海馬傍回や扁桃核）に強調される神経細胞脱落とそのニューロピルにおける嗜銀性麦粒様（顆粒状）の構造物の出現によって特徴づけられる（新潟大学脳研究所 e-Learning 神経病理 <http://pd21.cihbs.niigata-u.ac.jp/>）。その後の詳細な検索により、この構造物はリン酸化タウ（4リピートタウ主体）陽性であり、多くは神経細胞樹状突起内に形成されていることがわかっている<sup>11)</sup>。

このリン酸化タウの神経突起内沈着という変化（病変）は、アルツハイマー病でみられる老人斑（ $\beta$ -アミロイドの沈着）やアルツハイマー神経原線維変化（リン酸化3および4リピートタウの沈着）と同様、高齢になるにつれて出現し、加齢の進行とともにその数を増すものと考えられる（病理解剖では、神経疾患を有さない高齢者脳を観察する機会はまれであるが、ときに、高齢者のほかの神経変性疾患例でも同様の部位にみられることがある<sup>12)</sup>）。つまり、嗜銀顆粒性認知症においては、加齢変化、それが高じて病態としての認知症へ、との連続するプロセスも考慮される。そうすると、“人間、いくら長生きしたところで、いずれアルツハイマー病”<sup>13)</sup>とのごとく、“いずれ嗜銀顆粒性認知症”となりかねない。

## おわりに

認知症の病理として、今回は敢えて、非アルツ

ハイマー型変性認知症から重要と考えられるふたつを選んでみた。それらの病的タンパクはそれぞれ $\alpha$ -シヌクレインとタウであり、いずれもリン酸化されたものである。実は、これらのほかに、同じように注目されている非アルツハイマー型変性認知症に、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) とリンクするものがある。以前、我々もこの型の認知症における ALS 病変の有無について検討したことがある<sup>14)</sup>。ごく最近、この型の認知症および ALS に共通する病的タンパクとして TDP-43 (やはりリン酸化を受けている) が同定された<sup>15)16)</sup>。今後、アルツハイマー病のみならず、多くの非アルツハイマー型変性認知症においても、さらなる病態解明のみならず、その制圧に向けて早期診断や治療戦略を指向する研究が数多く展開されていくはずである。

#### 引用文献

- 1) Kosaka K and Iseki E: Recent advances in dementia research in Japan: non-Alzheimer-type degenerative dementias. *Psychiatry Clin Neurosci* 54: 367-373, 1998.
- 2) McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ and Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease: Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 58: 1803-1809, 2001.
- 3) Hansen LA, Masliah E, Galasko D and Terry RD: Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant, and vice versa. *J Neuropathol and Exp Neurol* 52: 648-654, 1993.
- 4) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA and Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113-1124, 1996.
- 5) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M and Consortium on DLB: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65: 1863-1872, 2005.
- 6) McKeith IG and Mosimann UP: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 10 (Suppl 1): S15-18, 2004.
- 7) Takahashi H and Wakabayashi K: Controversy: is Parkinson's disease a single disease entity? Yes. *Parkinsonism Relat Disord* 11 (Suppl 1): S31-37, 2005.
- 8) Tsuboi Y and Dickson DW: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism Relat Disord* 11 (Suppl 1): S47-51, 2005.
- 9) Braak H and Braak E: Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *J Neural Transm* 105: 801-819, 1998.
- 10) 村山繁雄, 斎藤祐子, 笠畑尚喜: 軽度認知障害の神経病理. *神経進歩* 48: 441-449, 2004.
- 11) Tolnay M and Clavaguera F: Argyrophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology* 24: 269-283, 2004.
- 12) 若林孝一, 河内 泉, 豊島靖子, 高橋 均: 多系統萎縮症における argyrophilic grain の出現: 26 剖検例の検討. *脳神経* 51: 433-437, 1999.
- 13) 高橋 均: 私の視点: 認知症, とくにアルツハ

- イマー病. ミクروسコピア 23: 90 - 92, 2006.
- 14) Toyoshima Y, Piao YS, Tan CF, Morita M, Tanaka M, Oyanagi K, Okamoto K and Takahashi H: Pathological involvement of the motor neuron system and hippocampal formation in motor neuron disease - inclusion dementia. *Acta Neuropathol* 106: 50 - 56, 2003.
- 15) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ and Lee VM: Ubiquitinated TDP - 43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130 - 133, 2006.
- 16) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y and Oda T: TDP - 43 is a component of ubiquitin - positive tau - negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 602 - 611, 2006.

### 3 認知症の画像診断

岡本浩一郎・淡路 正則

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

(センター長：中田 力教授)

#### Neuroimaging on Dementia

Kouichirou OKAMOTO and Masanori AWAJI

*Center for Integrated Human Brain Science*

*Brain Research Institute Niigata University*

*(Director: Prof. Tsutomu NAKADA, MD, PhD)*

#### Abstract

Neuroimaging for diagnosis of dementia is becoming clinically important and includes computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission tomography (SPECT), and positron emission tomography (PET). Treatable and reversible dementias should be excluded before making diagnosis of Alzheimer type dementia, or other neurodegenerative diseases causing dementia. MRI is the most frequently used and helpful imaging modality for diagnosis of dementia. Secondary dementias detectable with MRI are cerebrovascular diseases, brain tumors, hydrocephalus, demyelinating diseases, inflammatory and infectious diseases. Diffusion - weighted MR imaging is sensitive for herpes encephalitis and Creutzfeldt - Jakob disease that could be hardly detected with conventional pulse sequences in the early stage of the diseases. MRI features for diagnosis of Alzheimer type dementia have been evaluated visually to

Reprint requests to: Kouichirou OKAMOTO  
Center for Integrated Human Brain Science Brain  
Research Institute Niigata University  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951 - 8585 新潟市中央区旭町通 1 - 757  
新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

岡本浩一郎