

平成22年9月

足立正 学位論文審査要旨

主査 大野耕策
副主査 中込和幸
同 中島健二

主論文

Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease

(嗜銀顆粒性疾患における神経病理学的左右差)

(著者：足立正、齊藤祐子、初田裕幸、舟辺さやか、徳丸阿耶、石井賢二、新井富生、
沢辺元司、金丸和富、宮下哲典、桑野良三、中島健二、村山繁雄)

平成22年 Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 69巻 734頁～744頁

学 位 論 文 要 旨

Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease

(嗜銀顆粒性疾患における神経病理学的左右差)

ニューロピルに嗜銀顆粒が出現する認知症群は、嗜銀顆粒性認知症として知られている。本疾患は高齢者コホート連続開頭剖検例で頻度の高い4リピートタウオパチーである。しかし、嗜銀顆粒性認知症の診断は現時点では最終病理診断のみであり、その臨床病理学的特徴については十分に明らかにされていない。本疾患において、嗜銀顆粒の出現及びそれに伴う変性が高率に左右差を伴うことが本疾患に特異的なものであるか、多数を用いて病理と画像の対応を検討した。

方 法

東京都健康長寿医療センター高齢者連続開頭剖検例653例を対象とした。これらのうち、認知症との関連が深いとされる嗜銀顆粒ステージ3 (Saito et al, 2004; JNEN) に相当する65症例を選択した。両側の扁桃核及び後方海馬のパラフィン包埋切片を抗リン酸化タウ抗体、抗4リピートタウ抗体による免疫染色及びGallyas-Braak鍍銀染色で染色し、両側の嗜銀顆粒の広がり及び密度を5段階のグレードに分類し半定量的に計測した。進展、密度グレードいずれかで左右差を認めるものを左右差ありと判定した。また患者凍結脳及び腎臓を用い、Apolipoprotein アレルを測定した。同時に同症例群のCT、MRI、SPECT、FDG-PETを後方視的に検討した。側頭葉内側面、特に迂回回、扁桃核の萎縮及び機能低下の左右差に注目し、盲目的に画像所見の左右差のあるなしを2名の神経内科医で判定し、神経放射線科医が確認した。また、疾患対象として嗜銀顆粒ステージ2以下の病理学的アルツハイマー病でも同様の検討を行った。

結 果

嗜銀顆粒ステージ3に相当する65例のうち、59例 (90.8%) に病理学的左右差を認めた。また、進展ステージと密度ステージには強い正の相関があることが明らかとなった。病理学的に、左優位の病変分布である方が認知症の程度が重いこと傾向があることが判明し、その傾向は純粋型の嗜銀顆粒性疾患でより顕著であった。病変の左右において、年齢、性、Braak神経原線維変化 (NFT) ステージ、老人斑ステージに有意な差は認めなかった。病理

学的左右差がない群の方が、ある群に比べてNFTステージが高いことが分かった。画像と病理との対応では、生前画像はCT（24例）、MRI（8例）、CT及びMRI（15例）が得られ、その47画像は全例で側頭葉内側面の萎縮を認めた。うち20例で病理学的左右差と一致して側頭葉内側面の左右差を伴った萎縮を認めた。また、このうち経時的に形態画像を撮像している9例中8例（88.9%）で、病初期から左右差を認めた。機能画像の検討では、6例のSPECTと2例のFDG-PET撮像例では全例に病理学的左右差と一致した機能低下を認めた。また、65例のうち9例がApolipoprotein ϵ 4のcarrierであり、その全例が左右差を伴っていた。また、嗜銀顆粒性疾患と病理学的確定例アルツハイマー病とで、嗜銀顆粒と神経原線維変化の左右差、及び形態画像における左右差を比較した。その結果、嗜銀顆粒は65例中59例（90.8%）に左右差があったのに対し、アルツハイマー病における神経原線維変化の左右差は56例中14例（25%）に認めるのみであった。形態画像でも、嗜銀顆粒性疾患では47例中20例（42.6%）に左右差があったのに対し、アルツハイマー病では44例中12例（27.3%）でのみ形態学的左右差を認めた。以上より、嗜銀顆粒性疾患の方がアルツハイマー病と比較して病理学的にも形態機能画像においても左右差を伴いやすいことが明らかとなった。

考 察

左優位の方が認知症の程度が重い傾向にあったことは、多くの症例が右利きで優位半球が左であったと推察されることと関連があり得る。すなわち、認知症として評価される要素としては言語性の問題が大きいからである。本研究からは、側頭葉内側面前方における病理学的左右差を検出する感度は、形態画像（CT/MRI）では46.5%であり、機能画像（SPECT/FDG-PET）では100%であった。将来、側頭葉内側面前方（特に迂回）に関心領域を向けたVBMが開発されれば、形態画像による感度はより上昇するものと考えられる。

左右差を伴いやすい認知症としては、その他に海馬硬化による認知症が知られている。しかし海馬硬化症は、おもに後方海馬が侵される事が多く、嗜銀顆粒性認知症のように迂回回、扁桃核の病変はないことから鑑別される。これまで病理学的に確定された嗜銀顆粒性認知症の画像については、側頭葉内側面の萎縮については報告されているが、左右差を伴った萎縮あるいは左右差を伴った同部位の機能低下については言及されていない。

結 論

嗜銀顆粒性認知症において、病理学的に裏付けられた側頭葉内側面の左右差を持つ萎縮と機能低下は臨床診断的意義を持ちうるマーカーであり、本疾患とアルツハイマー病とを鑑別するうえで重要な指標となりうる。