

認知病の病態に関する研究遍歴

三山吉夫

Yoshio Mitsuyama

1. 一種の全脳性髄膜脳炎の1剖検例*

精神科領域では、初老期以後に発症する認知症の診断にあたって、まずは進行麻痺の除外診断を忘れてはならないのは、現在でも当然のこととされる。かつては進行麻痺の診断を見過ごしたら、精神科医としての資格はないとまでいわれていた。残念ながら、最近の学会では、他の診断を優先させた結果、進行麻痺の診断が遅れた症例の報告がときにみられ、歴史に学んでいないことを感じたりする。

わが国の神経病理学は、ドイツ精神医学の影響もあって、精神科医が発展させたといっても過言ではない。1970年代のわが国の臨床神経病理学の研究は、精神科医が活躍した時代であった。現在の日本神経病理学会は、精神科医であった丸丸(久留米大学)、武谷(九州大学)、猪瀬(横浜市立大学)、辻山(慶応大学)、白木(東京大学)の諸先輩が創設した神経病理懇話会が学会として発展したものである。

1970年代には、認知症の精神症状で発症し、ヘルペス脳炎の病的過程とは異なる原因不明の脳炎が、飯塚、立津、高畑、十束らによって精神科から報告された。なかでも、飯塚は、脳幹に主病変がみられる脳幹脳炎の臨床と病理を精力的にまとめ、精神科領域での認知症の症例には、脳幹に病変の主座がある散発性の進行性慢性脳炎がある

ことに注意を喚起した。筆者が報告した症例は、誘因なく認知症状で発症し、初期の精神症状からは若年型認知症と診断されていた臨床経過(人格水準の低下、知的能力の低下、記憶力低下、失見当識、計算力低下、感情障害など)を示していたが、のちに多彩な神経症状(痙性歩行、構音障害、強迫泣き・笑い)が加わり、髄液検査所見から原因不明の慢性脳炎と診断し、剖検で確認した症例であった。神経病理学的には、全脳におよぶ髄膜炎と側頭葉(側頭葉前部、海馬)の皮質下白質に血管周囲細胞浸潤と血管壁細胞の肥大増殖、グリア結節を主とする病変があり、皮質下では、大脳基底核、脳幹に炎症病変の主座があって、飯塚が提唱した特徴的な経過を示す脳幹脳炎の範疇にいられる疾患であった。この論文には、全脳の病変を詳細に記述している。臨床的に梅毒反応が陰性であったこと、組織学的には前頭葉の病変が乏しいこと、鉄反応が陰性であったことから、進行麻痺は否定した。当時、精神科領域で問題となっていた脳炎には、封入体脳炎、SSLE、地方病性汎脳脊髄炎が知られていた。なかでも本症例で考察の対象となったのは、SSLEと封入体脳炎(この二つは、SSPEとしてまとめられた)であったが、いずれも除外された。それまでに報告されていた慢性進行性脳炎の分類と本症例の位置づけに苦勞した。この脳炎の考察には、飯塚、立石、

*文献4)、**文献12)、***文献19)、****文献22) 参照(本論文・参照文献とも学会会員ホームページに掲載します)

Geinert の報告が大変参考になった。

本疾患群にみられた脳幹部の脱髄病変が、一次性的か二次性的かが議論の対象となり、脱髄脳炎—Neuro-Behçet 症候群—非定型脳炎（飯塚が提唱した脳幹脳炎群を含む）の移行型が問題になったが、最近では症例報告数も少なくこの問題は現在でも未解決である。当時は、CT などの画像検査がなかったため、気脳写により、大脳のおおまかな状態を確認したが、近年の精度が高い MRI などの検査をもってすれば、早期診断も可能と考える。最近では抗生物質の使用が普及しているためか、このような症例の報告はほとんどみられなくなった。また、最近の精神科診療では、倫理的な問題もあってか髄液検査があまり行われなくなった。器質性脳疾患が疑われる場合、髄液検査は貴重な情報を与えてくれるので、検査適応の検討を忘れてはならない。〔参考文献：文献 1～3〕、5～9〕

2. 老年期器質性精神病の臨床-病理学的研究

—自験例 10 例について—**

老年期発症の精神障害は、高齢者がおかれている社会-心理的要因、加齢に伴う中枢神経系の生理学的変化（機能的・形態的）、病理学的変化などが複雑に重なり合い症状として表現される。臨床家はこれらの要因を可能なかぎり検討して治療効果に結びつけることが必要とされる。老年期の器質性精神障害の病理学的背景を断定することは、容易でない場合が多い。この論文は、高齢社会を迎えつつあったこの時期に報告したことで意義があり、老年期に発症した器質性精神障害の臨床-病理学的研究の先行的報告でもあった。現在では、老年期に発症する精神障害の病態解明が、高齢化社会が進行している現在、精神医学の領域で大きな課題となっている。認知症の病態解明は、日進月歩の状況にあるものの、認知症以外の老年期精神障害の病態については、その病理学的基盤を考えようと努める者ほど苦しむように思われ、未解決の部分が多い状況にある。老年期発症の精神障害に脳に加齢現象が影響することは理解されとしても、病理学的所見と臨床所見との相関につい

ての検討は十分に行われていないのが現状である。老年期に発症する精神障害の病態を病理学的に解明することの難しさを自験例で詳細に検討したが、この報告である。画像検査が導入されていなかった時代に検討したことにも意義があり、症候学からの検討は臨床診断に寄与できたと考えている。現在では、国際診断基準、ICD、DSM 等による臨床診断と画像所見で診断の精度は高くなり、ややもすると剖検による検証は軽視される傾向にあるが、確定診断は病理学的検討によってのみ可能であることは、現在も変わらない。

筆者が検討した老年期発症の器質性精神病の神経病理所見は、多発脳梗塞+脳実質内動脈硬化症（硝子変性、粥状硬化、血管壊死）+軽度の老人性変化（老人斑、神経原線維変化、顆粒空胞変性、レビー小体）の症例、多発脳梗塞+中等度の老人性変化+脳実質内動脈硬化症の症例、軽度の老人性変化のみの症例、神経細胞の層状脱落+皮質下白質のグリオーシス+ピック細胞・嗜銀球がみられた症例等多様であった。臨床診断と最終診断がほぼ一致した症例は、10 例中 4 例のみであった。10 例中特定疾患としての診断が困難な症例が 2 例あったことも注目すべき所見とした。

この論文では、個々の BPSD（認知症でみられる行動障害）と脳病変との親和性について考察した。老年期の器質性精神障害は、脳血管障害に最も親和性が高いことがこの論文で示唆された。神経病理所見から症候学の特徴をまとめると、早期症状としてアルツハイマー型認知症では、高度の記憶障害、幻覚-妄想状態が、血管性認知症では病態無関心～否認、感情失禁、中等度の記憶障害との親和性が示唆された。老年期の器質性精神障害でみられる幻覚-妄想状態は、社会的-心理的要因よりも脳の老人性変化と親和性があるように思われた。脳がびまん性に侵されるような症例では、幻覚-妄想状態にも一定のパターンが存在し、その背景には高度の健忘症候群が存在すると考えた。近年では、器質性精神障害にみられる遺伝的負因や素因を重視する傾向は少なくなったが、脳病変と精神症候との相関は十分に解明されている

とはいえ、引き続き検討すべき課題でもある。

老年期の器質性精神障害の神経病理学的所見は、多彩であり、さらに特定の疾患として診断困難な症例も存在することから、日常の診療における臨床診断にあたっては、もっと慎重にすべきであることが示唆された。1940年代から議論されている軽度の老人性変化のみの病変や特定の疾患として診断困難な例で、精神障害を呈した症例群の臨床-病理学的検索もまだ研究課題として残っている。神経病理学的検索結果からみると、脳血管障害（脳実質内動脈硬化性病変と脳梗塞）の方が、加齢により親和性を有していることから、老年期の精神障害の病理学的基盤として、より意味を有していることが示唆された。脳血管障害と老人性変化が併存する場合、神経病理学からみた優位診断が問題となる。この両病変の併存は、臨床像の重なりから、臨床診断を迷わせる大きな理由になったりする、とされる。老年期の器質性精神障害では、病変の重なりが目立つために若年期発症の症例に比べて精神症候から神経病理学的背景を判断するのはより困難であることを示した報告でもあった。老年期の器質性精神障害の臨床において、横断面での診断は、極めて困難で経過における精神症状、身体・理学的所見の観察が重要であることを確認した。脳の老人性変化や血管性病変の意義づけの違いもあることから、血管性認知症の臨床と神経病理の検討は、まだ十分とはいえない現状であると考え、血管障害の要因は、治療や予防対策が可能といわれているだけに、脳実質内の血管病変と虚血性脳病変の研究も今後の重要な課題と考える。

この論文で検討した対象は、CTやMRIなどの画像診断が導入されていなかった時代の症例であったことも、臨床と神経病理所見の不一致が大きかった理由であるが、画像検査が進歩した現在でも、所属不明確、本態不明確な精神障害が少なからず存在するので、病理診断による検証の集積が必要であることを強調したい。〔参考文献：文献10, 11, 13〕

3. 動脈硬化性脳血管病変を併発した Alzheimer 病——自験例4例について、定型 Alzheimer 病との比較——***

若年期発症のアルツハイマー型認知症と血管性認知症は、病因、病態、経過、症候学において異なり、独立した疾患単位とされている。実際、若年期発症のアルツハイマー型認知症が動脈硬化性脳血管障害を伴うことは少ない。この論文では、若年期発症で動脈硬化性脳血管病変を伴うアルツハイマー型認知症と動脈硬化性脳血管障害を伴わないアルツハイマー型認知症の臨床-病理所見を比較したものである。アルツハイマー型認知症と血管性認知症の臨床鑑別については、古くから記載されてきた。それぞれの定型例については、特徴的な症候、経時的観察や画像所見によって鑑別が可能となっている。現在は、アルツハイマー型認知症の大半が高齢者の症例であるために、アルツハイマー型認知症としての病変と血管性認知症としての病変が混在している症例は珍しくない。アルツハイマー型認知症の臨床経過については、よくまとめられているのに対して、動脈硬化性脳血管病変を原因とする認知症の精神症状や臨床経過は十分にまとめられているとは言えず、現在でも検討課題として残っている。混合型認知症の臨床-病理学的診断基準は未完成の状況にあるが、病理学的に二つの病変が併存しているだけで、安易に混合型認知症と診断すべきではない、と考える。また、動脈硬化性脳血管障害の存在が、そのまま血管性認知症を支持するものでもない。

この報告は、アルツハイマー型認知症としての病変と大脳全域におよぶ脳実質内の動脈硬化性脳血管障害と虚血性病変が併存している症例の精神症状、臨床経過を検討し、病変の重なりによる精神症候の特徴を明らかにしようとしたことに意義があった。この研究から、動脈硬化性脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症では、臨床経過が早いことや症状の動揺、症状の急激な増悪、急速な進行が明らかであることのほかに、夜間の不穏状態などの行動障害や早期から尿失禁を伴いやすい傾向が特徴としてみられた。臨床症候と経過を

注意深く観察すれば、動脈硬化性脳血管障害の存在による症候に気づくことが可能であることを主張した。

今後ますます増加する高齢者のアルツハイマー型認知症では、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病が病態形成や進行に関与するとされる最近の知見とも併せて日常の診療で留意すべき資料になったと考える。老年期発症のアルツハイマー型認知症における動脈硬化性脳血管病変の臨床的意義は、十分に明らかにされてはおらず、今後その頻度の増加が予測されるので、検討すべき課題と考える。現在、認知症の早期診断や経過診断で用いられる画像所見の病理学的背景の考察にも寄与できた報告と考える。〔参考文献：文献 14～18〕

4. 運動ニューロン疾患を伴う初老期痴呆の¹²³I-IMP-SPECTの所見——アルツハイマー病、ピック病との比較****

湯浅が1964年にALSを伴う痴呆の症例報告をしたのにはじまり、筆者が自験例を認知症に焦点をあてて、Arch Neurol (1979)に報告し、さらにそれまでの報告例をまとめてEur Arch Psychiatr Neurol Sci (1985)に報告したことで、世界的に注目された疾患である。この疾患は、認知症と運動ニューロン疾患の併発を特徴とするので、臨床診断はそれほど困難ではない。にもかかわらずそれまではALSに認知症を伴った症例、ピック病やアルツハイマー型認知症にMNDが合併した症例として単発的に報告され、疾患単位としての考察はなされていなかった。筆者の報告後、わが国のみならず諸外国から報告がみられるようになった。この疾患が多くは認知症で発症するために精神科医のかかわる機会が多いことから、本疾患の概念の確立に、わが国の精神科医の寄与が極めて大きかったといえる。筆者が報告した当初は、当時注目されていたCJDとの鑑別が問題になった。筆者がArch Neurolに投稿した時、CJDとの鑑別やALSに偶然に認知症が合併したにすぎないのでは、と主に神経内科医からの問題

提起がなされた。認知症に関心を持っていた筆者としては、前頭側頭型認知症の特徴から偶然の合併は考えられないとの信念で認知症の病態を中心とした疾患概念を提唱し、検証に努めた。多くの症例報告から、湯浅・三山の提唱が受け入れられた。初期の症例報告時には、CTが存在しない時代だったので、認知症の症候学を中心に考察した結果でもあった。このことが、ALSに偶然に精神症状が合併したものではないこと、運動ニューロン疾患に伴う認知症ではない、とする自信につながった。その後、CTやSPECTの導入とともに本疾患の病態や特徴が明らかとなり、早期診断も可能となった。運動ニューロン疾患を伴う認知症の原因は不明であるが、神経病理学的所見からは既知のアルツハイマー型認知症やピック病とは異なるものであることは明らかとなった。運動ニューロン疾患を伴う認知症の画像所見は、前頭側頭葉の軽～中等度萎縮を認める程度で、CT/MRIでは、アルツハイマー型認知症との鑑別は難しいことが多い。この論文は、CTやMRIによる早期の画像所見でアルツハイマー型認知症とピック病との早期鑑別に困難を感じる場合、SPECTを併用すると、運動ニューロン疾患を伴う認知症では、前頭側頭葉に選択的低血流を認めることから確定診断が可能となることを明らかにしたものである。SPECT画像の特徴は、アルツハイマー型認知症の病態とは明らかに異なり、前頭側頭葉の病変が優先し、ピック病に近い病態であるが、ピック病とは臨床経過が異なることで鑑別される。

近年、ピック病を定型例とする前頭側頭型認知症が話題になっている。本疾患は、前頭側頭型認知症の運動ニューロン型と位置づけられているが、他の型とは大きく異なり、運動ニューロン疾患としての神経症状の有無が鑑別点となる。他の前頭側頭型認知症と同じ範疇に入れるべきか否かの検討も今後必要と考える。最近の免疫組織化学の進歩から神経細胞の病態については、ユビキチンやタウ蛋白の病理を中心に検討されている。病理像からは、筋萎縮性側索硬化症を中心とした考察と

認知症疾患を中心とする考察が並行している。前頭側頭型認知症を特徴とする精神科からの報告例と運動ニューロン疾患が前景にみられる神経内科からの報告例とでは臨床-病理像が微妙に異なる。この差を無視してよいものかどうかは、今なお検討課題と考えている。〔参考文献：文献 20, 21, 23)〕

文 献

- 1) Geinert, F., Muller, N.: Uber die subakute sklerosierende Leukoencephalitis. Arch Psychiat, 193; 51, 1955
- 2) 飯塚礼二：特殊な経過をとる脳幹脳炎の存在について——散發性非定型脳炎に関する 1 問題——。脳神経, 15; 1053, 1963
- 3) 飯塚礼二：亜急性脳炎の臨床。臨床神経, 2; 3, 1962
- 4) 三山吉夫：一種の全脳性髄膜脳炎の 1 剖検例。精神経誌, 73; 253-265, 1971
- 5) 高畑直彦, 小林義康, 伊藤公一ほか：特異な精神症状と運動失調を呈した脳幹脳炎の 2 例。臨床神経, 9; 69, 1969
- 6) 立石 潤：亜急性全脳脳炎の成人例——亜急性硬化性白質脳炎 (v. Bogaert) の 2 症例。精神経誌, 69; 256, 1967
- 7) 立津政順, 東家 暁, 宮川太平：脳幹脳炎の 1 剖検例。精神経誌, 70; 1, 1968
- 8) 十束支朗, 松本 胖, 谷川久一ほか：Behçet 氏症候群を伴った慢性播種性脳脊髄炎の 1 剖検例——特に脱髄疾患との関連についての考察——。精神経誌, 66; 883, 1964
- 9) Tariska, S.: The basal mechanisms responsible for the pathological variation of subacute progressive encephalitis. Encephalitides (ed by v. Bogaert, L. J., Radermecker, J., et al). Elsevier, p. 341, 1961
- 10) 三山吉夫：Alzheimer 病の臨床および病理学的考察。九神精医, 20; 48, 1974
- 11) 三山吉夫：初老期における脳血管性痴呆の臨床-病理学的考察。九神精医, 21; 21, 1975
- 12) 三山吉夫：老年期器質性精神病の臨床-病理学的研究——自験例 10 例について——。精神経誌, 79; 539-561, 1977
- 13) Rothschild, D.: The clinical differentiation of senile dementia and arteriosclerotic psychoses. Am J Psychiatr, 98; 324, 1941
- 14) 石井 毅, 吉田哲雄, 松下正明：脳動脈硬化性精神障害の 1 例——典型例——。精神医学, 14; 65, 1972
- 15) 石井 毅, 吉田哲雄, 松下正明：脳動脈硬化性精神障害と診断され、病理学的には脳動脈硬化を合併した老年痴呆であった症例——痴呆の臨床診断について——。精神医学, 14; 269, 1972
- 16) 近藤重明, 相沢宏邦, 坂元玲子ほか：動脈硬化性病変を伴った Alzheimer 病の 1 剖検例。精神医学, 10; 57, 1968
- 17) 松下正明, 小阪憲司, 堀 映ほか：脳血管性痴呆と老年痴呆の合併例をめぐって——臨床的考察を中心に——。精神経誌, 78; 703, 1976
- 18) 三山吉夫：老年期の器質性精神障害の臨床-病理学的研究——自験例 10 例について——。精神経誌, 79; 539, 1977
- 19) 三山吉夫：動脈硬化性脳血管病変を併発した Alzheimer 病——自験例 4 例について、定型 Alzheimer 病との比較——。精神経誌, 84; 184-197, 1982
- 20) Mitsuyama, Y., Takamiya, S.: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. Arch Neurol, 36; 592, 1979
- 21) Mitsuyama, Y., Kogoh, H., Ata, K.: Progressive dementia with motor neuron disease. An additional case-report and neuropathological review of 20 cases in Japan. Eur Arch Psychiatr Neurol Sci, 235; 1, 1985
- 22) 三山吉夫：運動ニューロン疾患を伴う初老期痴呆の ^{123}I -IMP-SPECT の所見——アルツハイマー病、ピック病との比較。精神経誌, 91; 500-511, 1989
- 23) 湯浅亮一：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について。臨床神経, 4; 529, 1964