

剖検例を対象として、老年期の精神病性障害における器質性病変を評価する

寺田 整司，横田 修，竹之下 慎太郎，三木 知子，山田 了士

脳に根拠を有しない精神症状はあり得ない。とすれば、脳を理解せずして、精神症状を理解することは困難である。ただ、ごく最近まで、脳のなかで何が起きているのかを客観的に示すことは困難であった。しかし、近年、さまざまな機器の進歩革新もあり、本当の意味で脳を理解することが可能な時代が訪れつつある。脳を探索する学問領域のなかでも、神経病理学は、比較的古くから存在し、全体の基盤ともなるべき領域である。「廃墟を観察している」と言われる面があることは否定できないが、「揺るぎない基盤を提供している」という面もある。本年度、日本ブレインバンクが発足し、そのなかでも精神科ブレインバンクには大きな期待が寄せられている。岡山大学の精神科グループには、1920年代から現在まで、1,000例を超える剖検例が保管されており、このうち約800例では、現代的な国際水準の病理評価が可能である。剖検脳の臨床病名としては、統合失調症は少なくないが、双極性障害は極端に少なく数例を数えるのみである。近年は、慈圭病院、きのこエスポアール病院、南岡山医療センターを中心として症例蓄積が行われており、年に10数例の剖検が行われているが、ネットワークを再構築し、剖検数を増やしていくことも重要な課題である。剖検脳の蓄積は、長年にわたる先人の努力の賜物である。人を対象とした神経病理学あるいは生化学的研究を行うにあたって絶対に必要なことは、患者ご本人やご家族への感謝であり、さらには、剖検許可をとった臨床医や剖検した病理医への敬意であろう。本稿では、老年期に精神疾患を呈し、剖検された例を対象とした神経病理学的研究について報告する。高齢者の精神障害を診療するにあたっては、器質性障害や変性疾患に関する知識をある程度は有することが必須である。

<索引用語：老年精神医学，神経病理学，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症，嗜銀顆粒病>

はじめに

岡山大学精神科グループでは、1924年以降、剖検が行われるようになり、現在までに1,100例余りが剖検され、そのうち約800例では、国際水準の病理評価が可能である。現在は主に、それぞれ性質の異なる3つの病院、すなわち慈圭病院（精神科病院）、きのこエスポアール病院（認知症専門病院）、南岡山医療センター（神経内科）から剖検脳が蓄積されている。岡山大学精神科で網羅的な評価が行われる一方、凍結脳は剖検された病院に

保管されている。最近の剖検数は、年間10～20例程度である。凍結脳の蓄積は1996年から開始されたが、半球凍結となったのは2012年からで現在は全例で右半球が凍結保存されている。剖検脳の疾患名をみると、精神疾患では統合失調症が100例を超えており、非常に多い一方で、双極性障害は数例にすぎず、極端に少ない。また、うつ病性障害も10数例にすぎない。双極性障害やうつ病性障害では、長期入院する例が少ないため、剖検対象となることが稀であったと思われる。気分障害圏

は、剖検脳の蓄積が難しい領域と考えられる。

I. 4リピート・タウオパチー

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP), 大脳皮質基底核変性症 (cortico-basal degeneration : CBD), 嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease : AGD) は、一般の精神科医には必ずしもなじみ深い疾患ではない。そのため、PSP, CBD, AGD という3疾患を1つにまとめることには、少し違和感を感じるかもしれない。PSP や CBD はパーキンソニズムを呈する疾患と分類されることが多く、一方、AGD は認知症疾患と見なされる場合がほとんどであり、共通点に乏しい印象もある。ただ、この3疾患には、いくつかの共通点がある。具体的には、

- ・4リピート・タウオパチーである
- ・病理の併存 (PSP と AGD, CBD と AGD) が少ない
- ・遺伝的な危険因子が一部共通している
- ・高齢で発症した精神障害との関連が示唆されるといった点を挙げるができる。

PSP と CBD では、それぞれ特異なグリア病変が出現することが判明しており¹⁴⁾、両者が併存することは稀な例外を除けば¹³⁾ほぼない。ただ、両疾患における臨床症候や病変の広がりには、かなりの重なりがある。一方、PSP と AGD, CBD と AGD については、病理の併存が顕著である。例えば、PSP 29 例中 21 例 (72.4%) で AGD 病理の併存を認めたとする報告があり³⁰⁾、CBD については、100% で AGD 病理の併存を認めることが報告されている (35 例全例)²⁶⁾。さらに、当教室の池田らは、PSP あるいは CBD と診断された例を除いた後に、AGD と診断された例を対象として、ごく軽度の PSP 病理あるいは CBD 病理の有無を確認した。その結果、AGD の 55% (20 例中 11 例) で軽度の PSP 病理が、5% (20 例中 1 例) で軽度の CBD 病理が認められていた¹²⁾。また、遺伝的な危険因子についても、いわゆる H1 ハプロタイプは、PSP や CBD だけでなく、AGD についても危険因子であることが報告されており^{7,19)}、3 疾患

に共通した遺伝的な危険因子と考えられている。

なお古い文献では、臨床診断例でも病理診断例と区別されることなく、PSP または CBD と記載されているが、近年は、臨床診断の場合には、前者は Richardson's syndrome (RS) あるいは PSP syndrome (PSPS)、後者は corticobasal syndrome (CBS) と記載され、病理診断例が PSP または CBD とされる。本稿でも臨床診断と病理診断とを区別して記載する。

PSP は 1964 年に Steele, J. C., Richardson, J. C., Olszewski, J. により体軸の固縮、無動、易転倒性、認知障害、垂直方向の核上性眼球運動障害を主徴とし、病理学的には淡蒼球、黒質、視床下核、眼球運動関連核、被蓋、歯状核、下オリブ核などに神経原線維変化を認める一疾患単位として報告された²⁴⁾。典型例は RS (または PSPS) を呈する。歩行障害で発症し、バランスが悪く、2 年以内に転倒するようになる。また、垂直方向の核上性眼球運動障害、とくに最初は下方への注視麻痺が現れる。背景病理が PSP であっても、臨床的には RS 以外の症候を呈する非典型例も非常に多い。最近の総説では、RS 以外にも多数の臨床類型が挙げられており、非典型 PSP を、皮質障害が優位なタイプと脳幹障害が優位なタイプに分けることも提唱されている⁸⁾。

CBD は、1968 年に Rebeiz, J. J. らにより “corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia” として最初に報告された進行性の神経変性疾患である²⁰⁾。剖検例の蓄積とともに、背景病理は CBD であっても、その臨床像は非常に多彩であることが明らかとなってきた¹⁾。一方、臨床症候が典型的な CBS であっても、その背景病理はさまざまであることもわかってきた¹⁾。本邦でのデータとしては、CBD 病理診断例 67 例 (男性 33 例, 女性 34 例) について、平均発症年齢 62.8 歳、平均死亡時年齢 69.1 歳、平均罹病期間 7.1 年となっている²⁾。CBD の生前臨床診断としては、CBS が 36%, PSPS 25%, アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease dementia : ADD) 10%, パーキンソン病/レビー小体型認知症 (Parkinson's

disease/dementia with Lewy bodies : PD/DLB) 7%であり、欧米と同様の傾向を示していた。また、逆に臨床診断がCBSであった52例について剖検診断をみると、CBD 46%、PSP 19%、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 9%などとなっており、4リポート・タウオパチーで全体の75%を占めていた²⁾。

AGDは、1987年にBraak, H.らにより最初に報告された疾患である³⁾。嗜銀顆粒の出現が特徴的であり、主に樹状突起やその分枝に出現するとされる⁹⁾。AGD病理の出現頻度としては、51歳以上の剖検例2,661例中125例(4.7%)に認めたとする報告⁵⁾や、65歳以上の連続剖検例301例中28例(9.3%)でAGDを認め、うち14例で認知症を認めたとする報告²⁸⁾がみられる。本邦からは、連続190例(平均年齢79.7歳)で、43.2%に認めたとする報告がある²¹⁾。高齢になるほど、出現率が高くなるとされており、100歳以上では29例全例で認めたとする報告もある¹⁸⁾。認知症全体に占める割合としては、4.9%とする報告²⁷⁾や12.5%とする報告⁴⁾がある。

II. 老年期の精神障害と

4リポート・タウオパチー

老年期の精神障害と4リポート・タウオパチーとの関連について、最近、本邦からの報告が相次いでいる。当教室の長尾らは、40歳以上で発症し、少なくとも中期までは認知症を認めていない精神病性障害(late-onset schizophrenia and delusional disorders : LOSD) 23剖検例(発症年齢41~86歳、平均発症年齢63.3±12.9歳、平均死亡時年齢75.1±7.5歳)を対象とし、年齢を調整した健常対照71例(平均死亡時年齢72.3±6.6歳)と神経病理学的所見を比較検討した¹⁶⁾。LOSD群と対照群それぞれにおける病理背景は、レビー小体病(Lewy body disease : LBD) 26.1~11.3%、AGD 21.7~8.5%、CBD 4.3~0%であった。LOSD例が、LBD・AGD・CBDのいずれかを有する割合は対照群より有意に高く、オッズ比4.44(95%信頼区間1.62~12.1)であった¹⁶⁾。また、発症年

齢が65歳以上のLOSD(11例)に限ると、AGD 36.4%、LBD 36.4%、中等度のAD病理18.2%であった。AGDの頻度は、対照群におけるAGDの頻度(8.3%)より有意に高頻度であった¹⁶⁾。LOSD群におけるAGD病理の程度は、Saito stage IあるいはIIであり、stage III²²⁾の例は認められておらず、軽度から中等度のAGD病理が、LOSDと対応している可能性を示している。

また、国立精神・神経医療研究センターから、双極性障害患者11連続剖検脳を対象として、神経病理学的所見を検討した研究が報告されている²³⁾。全例が男性で、死亡時平均年齢は70歳。神経病理学的診断は、嗜銀顆粒性認知症が2例、AGD 2例、CBD 1例、LBD 1例、低酸素脳症1例、脳梗塞1例であった。11例すべてで、嗜銀顆粒が出現していた²³⁾。50代で亡くなったのは3例のみで、2例はAGDを有し、1例がSaito stage II、1例がstage IIIであった。残りの1例はLBDを有していた(Limbic type)。60代で亡くなった3例をみると、全例がAGDを有しており、2例がstage II、1例がstage IIIであった²³⁾。双極性障害の一部で、神経変性疾患の病理が影響を与えている可能性が示唆される内容である。

さらに、脳梗塞後うつ病を呈し、司法解剖が行われた24例を調査した報告がある¹⁷⁾。24例のうち自殺既遂が11例、それ以外の死因での司法解剖が13例であった。AD病理や血管病理、生前の血管障害危険因子には両群間に有意差は認められなかったが、AGD病理が自殺群では6例に、非自殺群では2例に認められた。また、自殺群でのみ早期PSP病理が2例で認められた。自殺群と非自殺群とを比較すると、4リポート・タウオパチーは、自殺群で有意に高頻度であった(自殺群11例中8例、非自殺群13例中2例)¹⁷⁾。因果関係が証明されるわけではないが、興味深い結果である。また、同じグループから、法医学で剖検される例には、予測される以上にPSP例が多いことも報告されている³⁰⁾。具体的には、998剖検例のうち2.9%にあたる29例がPSP病理診断基準を満たしていた。これは60歳以上に限ると全体の4.6%を占めてい

た。29 例のうち、16 例が事故死、11 例が自殺により法医解剖を受けていた。また、臨床的には 14 例で認知症、11 例でうつ病、16 例で歩行障害を認めていた³⁰⁾。

CBD についても、当教室の池田らが、9 例のうち、4 例が精神症候で発症していることを報告している¹¹⁾。4 例の発症年齢は 41~81 歳で、最終的な臨床診断は、ピック病 2 例、せん妄を伴う老年期精神病 1 例、統合失調症 1 例であった。

Ⅲ. うつ病性障害とレビー小体病

うつ病性障害に関する神経病理学的検討の報告は稀である。少し前の報告であるが、主に 65 歳以降に発症したうつ病性障害の 10 剖検例を対象として、神経病理学的所見を調べた報告がある²⁵⁾。NFT〔神経原線維変化 (neurofibrillary tangle)〕Braak stage⁶⁾をみると、stage V が 1 例、stage IV が 1 例、stage III が 3 例となっていた。また、LBD が 4 例で認められていた²⁵⁾。

最近、AD のなかに、脳幹にはほとんどレビー小体が認められないにもかかわらず、扁桃核にレビー小体が出現するタイプが存在することが報告されている²⁹⁾。こうした AD では、レビー小体がまったく出現しない AD よりもはるかに、抑うつ症候を呈しやすいことが報告されている¹⁵⁾。高齢者のうつ病を考える際には、LBD の影響を無視することができない。なお、剖検で嗅球については調べられていない場合が多いが、レビー小体は最初に嗅球に出現し、それが扁桃核に広がっていくとの指摘もあり¹⁰⁾、疾患の進行経路を考えるうえでは非常に興味深い。

おわりに

高齢者の精神疾患を診療する際には、神経変性疾患の影響を常に考えておく必要がある。老年期の精神疾患を理解し、優れた治療法を開発していくためにも、剖検例の蓄積が、今後ますます必要とされている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 饗場郁子 : Corticobasal syndrome—最近の進歩と今後の課題一. BRAIN and NERVE, 64 (4) : 462-473, 2012
- 2) 饗場郁子, 下畑享良, 小野寺理ほか : 大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証—多施設共同研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域における基盤的調査研究平成 27 年度総括・分担研究報告書(研究代表者 中島健二)」。2016
- 3) Braak, H., Braak, E. : Argyrophilic grains : characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. Neurosci Lett, 76 (1) : 124-127, 1987
- 4) Braak, H., Braak, E. : Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. Neuropathol Appl Neurobiol, 15 (1) : 13-26, 1989
- 5) Braak, H., Braak, E. : Argyrophilic grain disease : frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. J Neural Transm, 105 (8-9) : 801-819, 1998
- 6) Braak, H., Braak, E. : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol, 82 : 239-259, 1991
- 7) Conrad, C., Vianna, C., Schultz, C., et al. : Molecular evolution and genetics of the Saitohin gene and tau haplotype in Alzheimer's disease and argyrophilic grain disease. J Neurochem, 89 (1) : 179-188, 2004
- 8) Dickson, D. W., Ahmed, Z., Algom, A. A., et al. : Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. Curr Opin Neurol, 23 (4) : 394-400, 2010
- 9) Ferrer, I., Santpere, G., van Leeuwen, F. W. : Argyrophilic grain disease. Brain, 131 (Pt 6) : 1416-1432, 2008
- 10) Hubbard, P. S., Esiri, M. M., Reading, M., et al. : Alpha-synuclein pathology in the olfactory pathways of dementia patients. J Anat, 211 (1) : 117-124, 2007
- 11) Ikeda, C., Yokota, O., Nagao, S., et al. : Corticobasal degeneration initially developing motor versus non-motor symptoms : a comparative clinicopathological study. Psychogeriatrics, 14 (3) : 152-164, 2014
- 12) Ikeda, C., Yokota, O., Nagao, S., et al. : The relationship between development of neuronal and astrocytic

tau pathologies in subcortical nuclei and progression of argyrophilic grain disease. *Brain Pathol*, 26 (4) ; 488-505, 2016

13) Katsuse, O., Iseki, E., Arai, T., et al. : 4-repeat tauopathy sharing pathological and biochemical features of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*, 106 (3) ; 251-260, 2003

14) Komori, T., Arai, N., Oda, M., et al. : Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*, 96 (4) ; 401-408, 1998

15) Lopez, O. L., Becker, J. T., Sweet, R. A., et al. : Lewy bodies in the amygdala increase risk for major depression in subjects with Alzheimer disease. *Neurology*, 67 (4) ; 660-665, 2006

16) Nagao, S., Yokota, O., Ikeda, C., et al. : Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 (4) ; 317-331, 2014

17) Nishida, N., Hata, Y., Yoshida, K., et al. : Neuropathologic features of suicide victims who presented with acute poststroke depression : significance of association with neurodegenerative disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*, 74 (5) ; 401-410, 2015

18) Pham, C. T., de Silva, R., Haïk, S., et al. : Tau-positive grains are constant in centenarians' hippocampus. *Neurobiol Aging*, 32 (7) ; 1296-1303, 2011

19) Rábano, A., Rodal, I., Cuadros, R., et al. : Argyrophilic grain pathology as a natural model of tau propagation. *J Alzheimers Dis*, 40 (Suppl 1) ; S123-133, 2014

20) Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H., Richardson, E. P. Jr. : Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol*, 18 (1) ; 20-33, 1968

21) Saito, Y., Nakahara, K., Yamanouchi, H., et al. : Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol*, 61 (9) ; 789-796, 2002

22) Saito, Y., Ruberu, N. N., Sawabe, M., et al. : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 63 ; 911-918, 2004

23) Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., et al. : Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35 (3) ; 245-253, 2015

24) Steele, J. C., Richardson, J. C., Olszewski, J. : Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 10 ; 333-359, 1964

25) Sweet, R. A., Hamilton, R. L., Butters, M. A., et al. : Neuropathologic correlates of late-onset major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29 (12) ; 2242-2250, 2004

26) Tatsumi, S., Mimuro, M., Iwasaki, Y., et al. : Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 73 (1) ; 30-38, 2014

27) Togo, T., Cookson, N., Dickson, D. W. : Argyrophilic grain disease : neuropathology, frequency in a dementia brain bank and lack of relationship with apolipoprotein E. *Brain Pathol*, 12 (1) ; 45-52, 2002

28) Tolnay, M., Spillantini, M. G., Goedert, M., et al. : Argyrophilic grain disease : widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta Neuropathol*, 93 (5) ; 477-484, 1997

29) Uchikado, H., Lin, W. L., DeLucia, M. W., et al. : Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies : a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65 (7) ; 685-697, 2006

30) Yoshida, K., Hata, Y., Kinoshita, K., et al. : Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes : a forensic autopsy series. *Acta Neuropathol*, 133 (5) ; 809-823, 2017

Neuropathological Evaluation of Late-onset Psychosis

Seishi TERADA, Osamu YOKOTA, Shintaro TAKENOSHITA, Tomoko MIKI, Norihito YAMADA

Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences

All psychiatric symptoms arise from the brain. Therefore, we can not understand psychiatric symptoms fully without understanding of the brain. Until recently, it was quite difficult to know what was happening in the brain precisely. However, due to the technological advances in neuroscience, we are able to discuss the brain function in detail.

Neuropathology is a relatively old academic field among the neurosciences. Some people criticize neuropathology, saying that “it only observes the ruins”. However, there is no doubt that neuropathology provides an unwavering basis for neuroscience. The Japan Brain Bank Net (JBBN) was launched in 2016. JBBN is the first significant brain bank in Japan, and researchers have high expectations for the samples provided by JBBN, especially in the field of psychiatry.

At the Department of Neuropsychiatry of Okayama University, the accumulation of autopsied brains began in 1924. In recent years, 10-20 brains are added annually. To date, over 1,100 brains have been preserved, and modern immunohistochemical examinations have been applied in about 800 cases. Counting the clinical diagnoses of autopsied cases, over 100 cases were diagnosed as schizophrenia or related disorders. Meanwhile, only a few cases were diagnosed as bipolar disorder. Major supply sources of autopsied brain in recent years are Zikei Hospital (psychiatric hospital), Kinoko Espoir Hospital (hospital specialized in dementia), and Minami-Okayama Medical Center (neurology). Increasing the supply sources is an important task for us, and the aging of doctors engaged in autopsy is another problem.

Researchers using autopsied or biopsied human brains should engage in their research with sincere gratitude to patients, patients’ families, attending physicians, and pathologists engaged in autopsy. In clinical settings of psychogeriatrics, we should have some knowledge of brain degenerative diseases. In this short article, we report several studies with neuropathological examinations of patients who showed psychotic or depressive symptoms in old ages.

<Authors’ abstract>

<**Keywords** : geriatric psychiatry, neuropathology, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, argyrophilic grain disease>
