

### 13. 嗜銀顆粒症の臨床病理学的意義に関する研究

西田 尚樹

\*富山大学 大学院医学薬学研究部 法医学講座

Key words : 嗜銀顆粒症, 神経病理, tau, 認知症, 気分障害

#### 緒言

嗜銀顆粒症 (argyrophilic grain disease、以下 AGD) は、1987 年 Braak らによって最初に報告され [1]、リン酸化 tau および Gallyas-Braak 染色を始めとする嗜銀染色に陽性となるコンマ型や紡錘型のニューロピル内封入体を有する (図 1)。また AGD の病変はほぼ大脳辺縁系に局限すること、扁桃体を中心に ballooned neuron や granular astrocyte や oligodendroglial coiled body と称されるグリア細胞内封入体が出現することも明らかとなった [2, 3]。2002 年には、この嗜銀顆粒が 4-repeat-tau 陽性であることが示され、進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症 (CBD) とともに、4-repeat tauopathy として分類されるようになった [4]。

AGD は、高齢者の認知症や気分障害を来し得る独立した疾患概念と考えられる一方で、多くの神経変性疾患との合併があることや、生前無症候と考えられる剖検例に偶発的に発見されることが報告されており [2]、その臨床病理学的に意義に関しては、未だ定見を見ない。本症は 60 才以下に認められることはまれとされ、過去の研究では、易怒性、抑うつ、神経症、無関心等の精神症状と関連する可能性を指摘したのも認められる [5]。本邦における AGD の有病率は明確に示されていない。

法医解剖は生前に明確な疾病を指摘されていない症例を多数含むことから、未発症または疾患早期の神経病理像を探索するのに有用と考えられるが、神経病理学的診断の大半では、多数の組織標本を作製し、特殊染色や免疫染色を施行する必要があることから、世界的に検索対象となることは非常に少なく、本邦では同種の研究例はないものと考えられる。我々の所属講座では約 10 年前から、死因や死亡の背景の解明を目的として、症例を選ばずに多数の神経病理組織標本を作製し、全例で Gallyas-Braak 染色、免疫染色を施行し、生前診断されていなかった脳血管、神経変性疾患の描出、特に神経変性疾患の早期病変の特徴を明らかにする取り組みを行ってきた [6]。今回、多数の連続司法解剖例から嗜銀顆粒症を有する症例を抽出し、病変出現頻度、生前の状況、他の神経変性疾患病変の合併頻度を示し、さらに死因との関連、特に自殺との関連の有無につき検証を試みた。

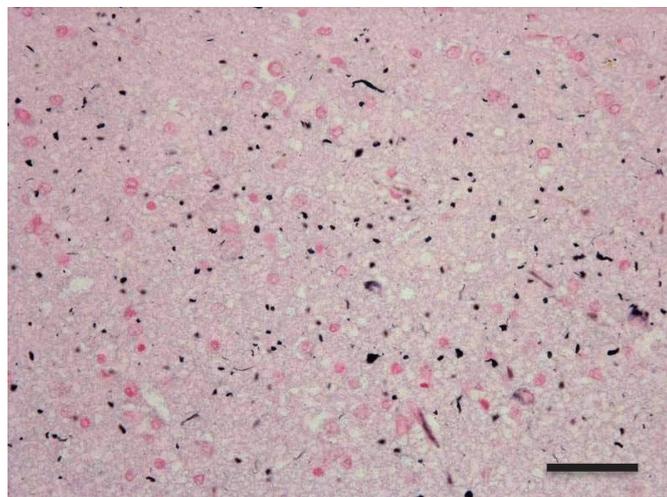


図 1. 嗜銀顆粒 (86 才女性、扁桃体、Gallyas-Braak 染色、scale bar = 50  $\mu$ m)

\*現在の所属：富山大学 学術研究部医学系 法医学講座

## 方法

### 1. 症例

富山大学大学院医学薬学研究部法医学講座にて、2009年7月から2018年末までに法医解剖された事例のうち、神経病理学的検索が可能であった1347例（男性823例、女性524例、0才から101才、平均年齢 $62.4 \pm 11.9$ 才）を対象とした。死亡の原因は事故628例、自殺387例、病死283例、他殺および不詳49例であった。生前の生活状況や通院状況等は家族および富山県警察本部、通院先の病院から聞き取りを行った。本研究は本学倫理委員会の承認を得ている。

### 2. 神経病理学的解析

各例の脳は剖検時の肉眼観察、写真撮影後に、他臓器とともに20%緩衝ホルマリンに2週間から10日浸漬固定した。固定後に外表の肉眼写真を撮影後、大脳は前額断、小脳は傍矢状断、脳幹は水平断し、写真撮影を行った。前頭葉、頭頂葉、側坐核、中心前回、側頭葉、基底核、扁桃核、視床、海馬、海馬傍回、内嗅皮質、移行内嗅皮質、後頭葉、小脳皮質、歯状核、中脳、橋、延髄、嗅球からパラフィン包埋標本を作製した。全標本でLuxol fast blue-hematoxylin eosin、Thioflavin-S染色を施行した。さらに前頭葉、側頭葉、基底核、中脳、延髄標本に、リン酸化tau (AT8)、リン酸化 $\alpha$ -synuclein (LB508)、TAR DNA binding protein-43 (TDP-43)、 $\beta$ -amyloid (6F/3D)抗体を用いた免疫染色、Gallyas-Braak染色を施行し、Gallyas-Braak染色または免疫染色で陽性像が得られた場合は、全標本に染色を追加して診断を行った。Thioflavin-S、 $\beta$ -amyloid陽性の老人斑はConslitium to Establish Registry for Alzheimer's disease (CERAD) criteria、Thal分類を用い、神経原線維変化、レビー小体病理はBraak分類で評価、最終的なアルツハイマー関連病理の評価をNational Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) guidelinesにて行った。またAGD病変の進展度はSaitoの分類を用いて行った[3, 6]。

### 3. AGD症例の解析

AGD症例と非AGD症例の比較、およびAGD症例の男女間の比較をカイ二乗検定にて行った。

## 結果

### 1. AGD症例

1347例中、264例（19.6%、男性129例、女性135例、46~100才、平均年齢 $80.1 \pm 9.3$ 才）がAGDを有していた。典型的な嗜銀顆粒の組織像を図1に示す。死亡の原因は事故138例、自殺87例、病死34例、他殺および不詳5例であった。男女別の検索総数における比率は男性が15.7%、女性が25.8%であり、女性は男性より有意に有病率が高かった（ $p < 0.001$ ）。年代別のAGD出現率を表1に示す。加齢につれて出現率が上昇しており、60才以上の有病率25.0%、80才以上が40.7%であった。生前、認知症と病院で診断されていたのは68例、病院では診断されていないが、家族が認知症と考えていたのが21例、精神科の病歴を有している症例が37例であった。また3例がパーキンソン病と診断されていた。全体における自殺者数は387例（28.7%）であったが、AGD例では87例（33.0%）であった。女性（62例）では男性（25例）に比して有意に自殺者数が多かった（ $p < 0.005$ ）。

### 2. 神経病理学的所見

AGDのstageはstage 1が41人、2が105人、3が118人であった。年代別合併病理のデータを表2に示す。NIA-AA criteriaによるアルツハイマー病変の合併については、not ; 92例、low ; 64例、intermediate ; 71例、high ; 37例であった。Lewy病理の合併を51例（19.3%）、PSP36例（13.6%）、CBD、TDP-43 proteinopathyが各2例（0.8%）で認められた。

### 3. 合併病理が少ない症例の検討

NIA-AAのアルツハイマー病変の評価でnotまたはlowであり、かつLewy病理のstageが3以下、さらに他のPSP、CBD、TDP-43 proteinopathyの合併がない症例数は119例であり、AGD病変の影響が比較的強い可能性がある症例群と考えられた。119例中、生前認知症と診断されていた例は12例、未診断ながら家族に認知症と見なされ

ていた例が6例、精神科病歴を有する例が21例であった。また40例(33.6%)が自殺であり、AGD全体における自殺者比率33.0%と有意差はなかった。

表1 AGDの年齢、性別分布

	男性	女性	計	出現率
40-49才	2	0	2	1.40%
50-59才	4	1	5	2.90%
60-69才	17	9	26	8.90%
70-79才	38	37	75	21.00%
80-89才	60	67	127	39.60%
90才以上	8	21	29	35.40%
計	129	135	264	

表2 AGDの年齢別stage分布、合併病理

	AGD stage			NIA-AA				Lewy	PSP	CBD	TDP-43
	1	2	3	not	low	intermediate	high				
40-49才	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
50-59才	0	0	5	4	1	0	0	1	0	0	0
60-69才	7	10	9	16	7	3	0	3	1	0	1
70-79才	10	36	29	24	19	24	8	11	11	1	1
80-89才	18	49	60	37	32	34	24	30	20	1	0
90以上	5	10	14	9	5	10	5	6	4	0	0
計	41	105	118	92	64	71	37	51	36	2	2

AGD、argyrophilic grain disease ; NIA-AA, National Institute on Aging-Alzheimer's Association ;

Lewy、Lewy pathology、PSP、progressive supranuclear palsy ; CBD、corticobasal degeneration ;

TDP-43 ; TDP-43 proteinopathy.

## 考 察

法医解剖施行例が、正確に日本人の分布を反映しているとはいえないが、多数の健常例、未発症例を含む法医解剖例は、疾患の有病率の理解に一定の有用性があると考えられる。本研究は、本邦におけるAGDの有病率が70才前後から急速に増加すること示した。また、女性の有病率が男性より高く、かつ女性で男性有病者より自殺数が多い可能性が考えられたことから、少なくとも女性ではAGDが気分障害や自殺企図の危険因子になっている可能性が示唆された。AGDのみならず器質的神経変性疾患と気分障害の関係に関する先行研究は世界的に少ないが[4]、我々は脳卒中後の気分障害で、AGD、PSPがその増悪因子になっている可能性を示した[7]。今後の更なる症例の蓄積を要するが、特に高齢者では、AGDをはじめとする神経変性疾患と気分障害、自殺企図の間の関連につき検証が進められるべきであることが示された。

AGDの臨床病理学的意義は未だ明確になっておらず、本研究でも、強弱の差はあっても大半でアルツハイマー病変を始めとする合併病理が認められた。その一方で、合併病理が弱い症例を抽出して、検討すると認知症、精神科病歴が検知されていた症例、自殺例も認められており、単独病理で認知機能障害、気分障害が発生する可能性も示された。無症候、生前未診断の症例も多数あることから、そのメカニズム、鑑別に関してはさらに検討を要するが、重要な結果と考えられた。

本研究を施行する過程で、副次的に明らかになったこととして、高齢者では生前認知症および運動障害患者に罹患していた可能性が強いと考えられるにもかかわらず、医療機関にアクセスすることなく、または専門医に診断されることなく経過して、事故や自殺に到っていると考えられる症例が認められた。特に、歩行困難や易転倒性などに関連して死亡したと考えられる症例において、少なからず進行性核上性麻痺や比較的進行した Lewy 病理を有する症例が認められた。特に進行性核上性麻痺の有病率は想定されているものより遙かに高い可能性が考えられる [6]。早期発見に向けた取り組みが必要と考えられる。

法医解剖における詳細な神経病理学的検索は、死因究明に留まらず [8]、疾患の診断基準の確立や、早期病変、未病者の形態学的検索に有用な研究リソースになると考えられる。本研究を含め、研究遂行にあたっての課題として病歴や他覚的検査データが少ない症例が多いことが挙げられる。

## 共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、富山大学大学院医学薬学研究部法医学講座の畑由紀子准教授、兵庫県立姫路循環器センター神経内科の吉田幸司医長である。共同研究者および多数の組織標本の作製を行っている当教室技術職員の皆様のご協力に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Braak H, Braak E. Argyrophilic grain: characteristic pathology vertebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett.* 1987 Apr 23;76(1):124-7. PMID: 2438598 [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90204-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90204-7)
- 2) Ferrer I, Santpere G, van Leeuwen FW. Argyrophilic grain disease. *Brain.* 2008 Jun;131(Pt 6):1416-32. doi: 10.1093/brain/awm305. Epub 2008 Jan 29. PMID:18234698
- 3) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Sep;63(9):911-8. PMID:15453090 [doi.org/10.1093/jnen/63.9.911](https://doi.org/10.1093/jnen/63.9.911)
- 4) Togo T, Sahara N, Yen SH, et al. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002 Jun;61(6):547-56. PMID:12071638 [doi.org/10.1093/jnen/61.6.547](https://doi.org/10.1093/jnen/61.6.547)
- 5) Togo T, Isojima D, Akatsu H, et al. Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Dec;13(12):1083-91. PMID:16319301 [doi.org/10.1097/00019442-200512000-00008](https://doi.org/10.1097/00019442-200512000-00008)
- 6) 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.* 2017 May;133(5):809-823. PMID:28064358 doi: 10.1007/s00401-016-1665-7. Epub 2017 Jan 7.
- 7) 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.* 2015 May;74(5):401-10. doi: 10.1097/NEN.000000000000184. PMID:25853693
- 8) Hata Y, Yoshida K, Nishida N. Sudden unexpected death with rare compound heterozygous variants in PRICKLE1. *Neurogenetics.* 2019 Mar;20(1):39-43. doi: 10.1007/s10048-018-0562-8. Epub 2018 Dec 18. PMID:30564977