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

【目的】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、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。AGD は、高齢者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、その臨床病理学的に意義に関しては、未だ定見を見ない。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、世界的に検索対象となることは非常に少ない。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。

【方法】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 1,347 例（男性 823 例、女性 524 例、0 才から 101 才、平均年齢 62.4±11.9 才）を検索対象とした。脳内各所から組織標本を作製し、Gallyas-Braak 染色、免疫染色を施行して、AGD に合致する症例を抽出した。他の神経変性疾患についても、汎用されている病理診断基準を用いて評価した。

【結果】1,347 例中、264 例（19.6%、男性 129 例、女性 135 例、46～100 才、平均年齢平 80.1±9.3 才）が AGD を有していた。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（$p < 0.001$）。加齢につれて出現率が上昇しており、60 才以上の有病率は 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。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（$p < 0.005$）。AGD の stage は stage 1 が 41 人、2 が 105 人、3 が 118 人であった。NIA-AA criteria によるアルツハイマー病変の評価では、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 例で（0.8%）認められた。以上の結果は、本邦における AGD の有病率の近似値、臨床病理学的背景の一部を明らかにしたと考えられる。

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

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 Garyas-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限局すること、扁桃体を中心に balooned 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ものも認められる［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。

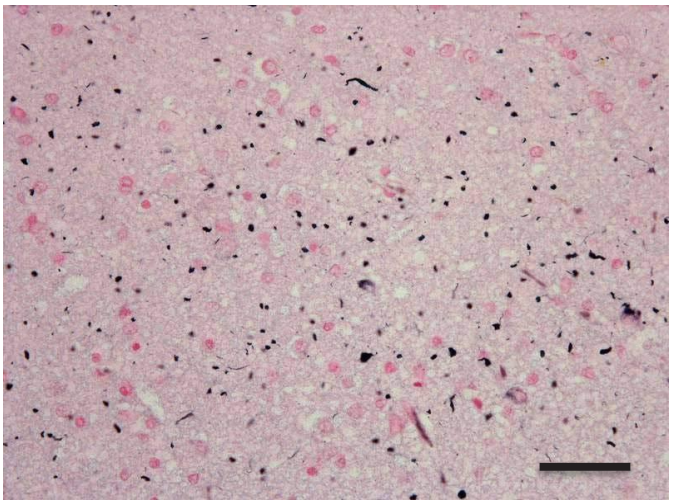


図 1．嗜銀顆粒（86 才女性、扁桃体、Gallyas-Braak 染色、scale bar = 50 μm）

*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±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、扁桃体、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、Thiflavin-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α-synuclein（LB508）、TAR DNA binding protein-43（TDP-43）、β-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。Thiflavin-S、β-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、平均年齢平 80.1±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のにもかかわらず、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

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

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

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

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.0000000000000184. 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