

■セミナー

痴呆の病理学的背景

—症状の特徴と脳病変との関連について—

葛原 茂 樹*

はじめに

老年期の痴呆の原因となる疾患は、数多くある (Cummings と Benson, 1983)。それらの中で、最も頻度の高いのは、アルツハイマー型老年痴呆 (以下、老年痴呆) と脳血管性痴呆である。そこで、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆について、脳病変の拡がりを臨床症状との対応において述べる。

I アルツハイマー型痴呆

原因不明の進行性痴呆のうち、大脳皮質の神経細胞脱落、および老人斑やアルツハイマー神経原線維変化 (neurofibrillary tangle, 以下 NFT) のような老人性変化が多数出現することを特徴とする痴呆である (Tomlinson と Corsellis, 1984)。

1. アルツハイマー病と老年痴呆

このような特徴を有する疾患には、一応65歳を境として、初老期に発症するアルツハイマー病と老年期に発症する老年痴呆とに区別される。これらは、かつては別の疾患であると考えられていたが、神経病理学的変化に共通点が多いことから、同一疾患単位に属すものとみなされるようになり、現在では両者を併せて、アルツハイマー型痴呆と呼ばれる。

しかし、表1に示したように、両者の間には、発症年齢だけでなく、臨床症状や病理所見、さらには脳の生化学所見を含めて、かなり

表1 アルツハイマー病と老年痴呆の相違点

	アルツハイマー病	老年痴呆
臨床症状		
発症年齢	通常は65歳以下	通常は65歳以上
経過	比較的急速	慢性 緩徐
知的機能障害	高度	軽度～中等度～高度
大脳巣症状 (失語, 失行, 失認)	多い	稀
人格変化	高度	軽度
ミオクロームス	稀でない	稀
錐体外路症状	多い	稀
CT所見		
皮質萎縮	高度	軽度
脳室拡大	高度	軽度
脳病理・生化学		
細胞脱落	高度	軽度～中等度
老人性変化	高度・広範	中等度・比較的限局
大脳皮質 CAT 活性	著明に低下	軽度～中等度低下

CAT: choline acetyltransferase

はっきりした相違があるため、両者を区別した方がよいとの意見も根強くある。筆者も、両者を区別する意見に賛成である。

一般に、若年発症のものほど症状が激烈で、大脳巣症状を出しやすく、痴呆は高度で進行が速く予後が悪い。一方、老年期に発症するものには、生理的老化に近い軽症のものから、アルツハイマー病に近い重症のものまで含まれてい

Neuropathology of Dementia: Relationship to Clinical Features and Neuropathological Findings.

*東京都老人医療センター神経内科, Shigeki Kuzuhara: Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital.

るが、一般に軽症例が多く、大脳巣症状は出しにくい (Mayeux ら, 1985)。

肉眼的脳萎縮はアルツハイマー病の方がはるかに強く、神経細胞脱落や老人斑, NFT のような顕微鏡レベルの変化も強い。これに対して老年痴呆の脳の変化は、同年齢の非痴呆老人の脳に比較してそれほど激しいものではなく、生理的老化脳から連続的に移行しているように見える (Constantinidis, 1978)。また生理学的にも、大脳皮質の CAT (choline acetyltransferase) 活性は、アルツハイマー病では著明かつ広範に低下しているが、老年痴呆では海馬だけで低下している (Bird ら, 1983)。

2. 病変と症状の対応

アルツハイマー型痴呆の臨床経過は、表 2 に示したようにその進行に従って I 期, II 期, III 期に分けられる。このような典型的な経過は、老年痴呆よりもアルツハイマー病において、より顕著に認められる。最終的には、大脳皮質全体に及ぶ神経細胞脱落と老人性変化の出現に対応して、全知的機能の廃絶、人格崩壊に至る。したがって、病変と臨床症状との対応を見る上では、大脳巣症状がはっきりしている II 期までの症例において、初期病変と病変の進展方向を見る必要がある。

表 2 アルツハイマー病の各病期の主要臨床所見 (Cummings & Benson, 1983より)

第 I 病期 (発症後 1 ~ 3 年)
記憶: 新しい学習は不能, 古い記憶の想起は障害
視空間認識: 地誌的失見当識, 構成障害
言語: 言葉の想起障害, 失名詞
人格: 無感動, 時に焦燥や悲哀
運動系: 正常
脳波: 正常
CT: 正常
第 II 病期 (発症後 2 ~ 10 年)
記憶: 最近の記憶と古い記憶の障害が更に強まる
視空間認識: 構成障害, 空間的失見当識
言語: 流暢性失語
計算: 失計算
行為 (Praxis): 観念運動失行
運動系: 落ち着きなさ
脳波: 基礎波の徐化
CT: 正常, あるいは脳室拡大と脳溝開大
第 III 病期 (発症後 8 ~ 12 年)
知的機能: 高度に障害
運動系: 四肢筋の固縮と屈曲位
括約筋のコントロール: 尿便失禁
脳波: 汎発性徐波
CT: 脳室拡大と脳溝開大

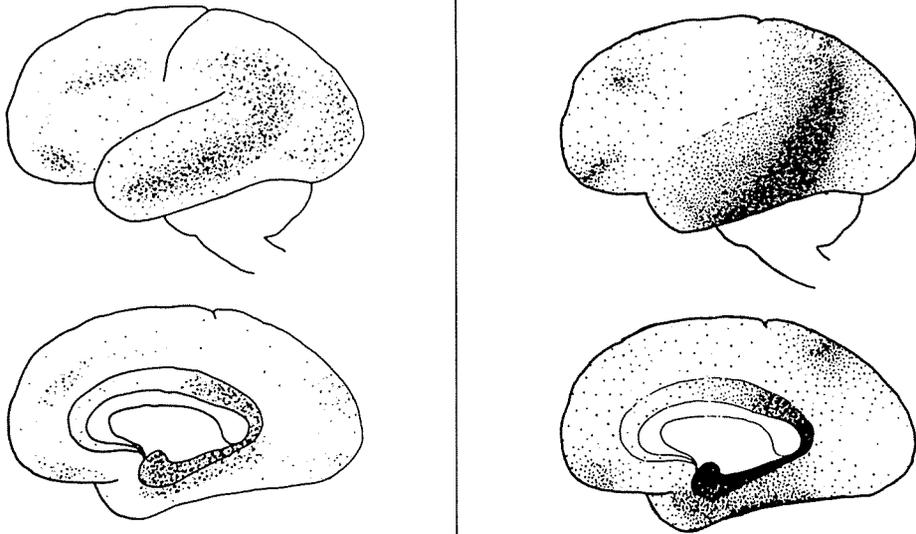


図 1 アルツハイマー病の病変
左は初期病変 (松下, 1984 a), 右は進行時の病変 (Brun, 1983) を示す。

図1右に示したのは、Brun (1983) による、アルツハイマー病の病変分布である。大脳皮質病変は大脳の後方部分に高度なのが特徴であるが、特に側頭・頭頂・後頭部の境界部に高度である。松下 (1984a) は、発症後10年未満の早期死亡例の大脳皮質病変を、神経細胞脱落に注目して検討し、側頭葉後方、頭頂葉下部、次いで後頭葉、海馬回、海馬傍回、帯状回後部の順に病変が強いことを見いだした (図1左)。これは、先の Brun の報告とよく一致する。

また最近の脳循環や PET を用いた研究によって、CT や MRI でまだ形態的異常が認められない初期アルツハイマー病において、病理所見とよく一致して両側の頭頂葉で、代謝と脳血流の低下が認められている。また、大脳巣症状との対応では、失語では左頭頂葉で、失認では右頭頂葉で、模倣性行為は右頭頂葉で、言語命令行為は左前頭葉で、記憶力低下では大脳両側性に、代謝の低下が認められている (Foster ら, 1983, 1986)。

アルツハイマー病で、病変が側頭葉と頭頂葉から始まり全脳に拡がっていくことは、本症に健忘がまず出現し、次いで側頭・頭頂葉の症状である感覚失語、失行、失認、Gerstmann 症候群などの大脳巣症状が出現し、徐々に全知的機能の崩壊へと進展する臨床経過とよく対応している。老年痴呆では、はっきりした巣症状が出現することは稀である。

3. 生理的老化脳と老年痴呆

老年痴呆の中には、症状が軽く生理的老化と区別し難い例があることは、先に述べた通りである。筆者ら (1989a) は、老人性変化の代表的構造物である NFT の頻度と分布を、50歳代から100歳代の痴呆のない老人65例と、老年痴呆の24例について検討した。その結果は図2に示すように、NFT は、非痴呆老人では、海馬と海馬傍回では90歳までは加齢と共に増加するのに対して、後頭側頭回 (新皮質) では全年代を通じてほとんど出現せず、加齢の影響を受けにくいと考えられた。一方、老年痴呆患者では、NFT は、海馬と海馬傍回に多数出現するがその密度は対照群と重複部分があるのに対し

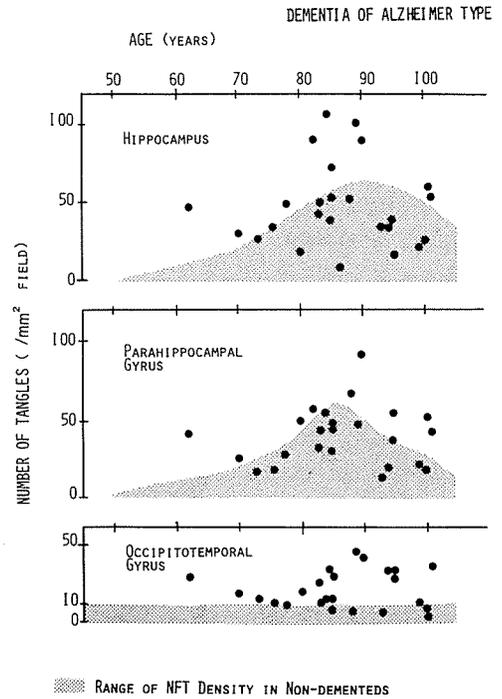


図2 タウ蛋白免疫組織化学で見たアルツハイマー神経原線維変化の分布 (葛原ら, 1989a)

陰影部は痴呆のない生理的老化脳における分布の範囲を、黒点は老年痴呆を示す。海馬と海馬傍回では加齢により増加し、両群で重なる部分があるが、後頭側頭回 (新皮質) でははっきりと差がある。

て、後頭側頭回 (新皮質) では、大部分の例で相当数が出現していた。つまり、生理的加齢では、NFT 出現が海馬と海馬傍回という発生学的に古い脳に止まるのに対し、老年痴呆ではさらに新皮質にまで病変が拡大していると考えられる。

この所見は、生理的老化では記憶力 (海馬が関与すると考えられている) の障害は強まるが、他の知的機能は比較的よく保たれるのに対して、老年痴呆では知的機能が全般的に障害されるという臨床症状の差と、よく対応しているように思われる。

なお、 β 蛋白免疫組織化学染色を用いて調べた老人斑の頻度や分布は、非痴呆老人と老年痴呆の間で、はっきりとした差は認められなかった (葛原, 1989b)。

II 脳血管性痴呆

脳血管性痴呆は、脳硬塞、脳出血のような脳血管性病変が原因で生じる痴呆である（葛原，1988）。原因はさまざまであるが、脳の細動脈の硬化や壊死に関連した脳血栓や脳出血、慢性的白質循環不全によると推定されるビンスワングー病、心疾患が原因の脳塞栓、アミロイドアンギオパチーに関連した多発性皮質出血などが主なものである（表3）。

脳血管性痴呆の症状の最も大きな特徴は、第1に症状が多彩であり、症例ごとに多様な症状を示すこと、第2に原因が何であるかを問わず、病変を生じた部位によって症状の特徴が決定されるということである（松下，1984b）。

ここでは、広範性病変による血管性痴呆と、限局性病変による血管性痴呆とに分けて、その特徴を述べる。

1. 広範性病変による痴呆

血栓や塞栓による皮質枝梗塞（大中の梗塞）、穿通枝小動脈の血栓による中小梗塞多発（Hachinskiら，1974）、深部穿通枝動脈の慢性的循環不全によるビンスワングー病（朝長，1976）、大出血による脳破壊、アミロイドアンギオパチーの多発性皮質下出血が、主な原因である。

症状の特徴は、記憶力低下を特徴とする痴呆で、人格障害は軽いことが多く、ほとんどの症例に、片麻痺やパーキンソン徴候などの運動障害、構音障害、強制泣き笑いなどの仮性球麻痺症状、反射の亢進やバビンスキー徴候などの神経症状を伴い、尿失禁が早期から出現する（CummingsとBenson，1983）。病変の部位によっては、半盲、失語、失行、失認などの大脳葉症状を伴う。

2. 限局性病変による脳血管性痴呆

大脳の限局性の中小病変によって生じ、真の痴呆というより、健忘症候群に近いものが多い。部位ごとに特徴ある症状を示す（秋口ら，1988；松下，1984b）。比較的小さな梗塞や出

表3 脳血管性痴呆の分類

1. 広範性あるいは多発性病変による痴呆
 - A. 虚血性病変
 - 1) 皮質・白質の広範梗塞（血栓，塞栓）
 - 2) 白質限局広範病変（Binswanger病）
 - 3) 大脳深部の中小の多発梗塞（通常は血栓）
 - B. 出血性病変
 - 1) 中等大以上の脳内出血（内側型，外側型，皮質下など）
 - 2) 多発性出血（アミロイドアンギオパチーなど）
2. 限局性病変による痴呆症候群

梗塞あるいは出血（視床，後頭葉，側頭葉，角回など）
3. 遷延性意識障害と区別しがたい特殊型
 - 1) 失外套症候群
 - 2) 無動無言症

表4 限局性脳血管病変による痴呆（様）症候群

症候群	病変	臨床症状
視床性痴呆	前内側視床 （両側，左，稀に右） 傍正中中部視床 （通常は両側）	記憶障害，無感動， 意欲低下 傾眠，健忘，垂直性 注視麻痺
後頭葉性痴呆	海馬後部を含む後頭葉 （両側，左，稀に右）	記憶障害，遷延性せん妄状態，同名半盲
側頭葉性痴呆	海馬，側頭葉基部 （両側，左，稀に右）	記憶障害，（流暢性失語を伴うことあり）
角回症候群	左角回	流暢性失語，失読，失書，Gerstmann症候群，構成失行 記憶障害は軽度

血であるので、運動麻痺をほとんど伴わず、高度な精神症状だけを生じる。そのため脳卒中のように見えず、精神病と見誤られることが少なくない。発症の形式が突発性であること、症状に特徴があること（表4）、CTやMRIで病変局在を決めることによって診断される。

1) 視床性痴呆 (thalamic dementia)

視床前内側部の梗塞あるいは出血によって生じ、健忘と無感動を主徴とする一種の健忘症候群である。急性期には高度の健忘、見当識障害、異常行動などを伴うが、予後は比較的よ

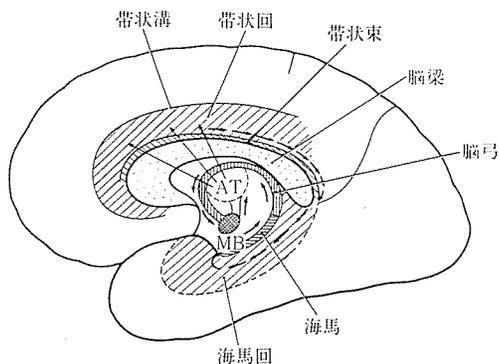


図3 右脳内側面からみた Papez 回路 (原図は植村研一による)

海馬回→海馬→脳弓→乳頭体→視床前核→帯状回→帯状束→海馬回を結ぶ回路

AT: 視床前核, MB: 乳頭体

く、健忘と意欲低下を残して他の症状は回復することが多い。記憶に関連した Papez の回路 (図3) の乳頭体一視床路の離断によって生じると考えられている。

2) 後頭葉性痴呆 (occipital dementia)

後大脳動脈領域の梗塞によって生じる。幻視や妄想を伴う遷延性せん妄, 見当識障害, 記憶力低下を特徴とする。半盲を伴うことが多い。

3) 側頭葉性痴呆 (temporal dementia)

側頭葉の下内側部を含む梗塞や出血で, 記憶力が極端に障害される健忘症候群を生じる。海馬の近傍で Papez の回路が離断されることが原因と考えられている。

4) 角回症候群 (angular gyrus syndrome)

優位側の中大脳動脈分枝の後方部分の血流障害による角回病変で, 流暢性失語, 失読失書, Gerstmann 症候群, 構成失行を特徴とする症状が出現する (Benson ら, 1982)。運動や感覚は, 大梗塞でない限り障害されない。症状がアルツハイマー病に類似しているため, 注意する必要がある。記憶と見当識が比較的よく保たれているのが鑑別診断上重要である。

5) その他

前頭葉病変で, 性格変化や徘徊を主徴とする痴呆症状が出現することを経験している。この場合, 記憶が障害される例と障害されない例とがあるようである。

また, 劣位半球の中等大以上の病変で, 性格変化 (性格の平板化), 多弁, 多幸を主徴とする痴呆症状が出現し, リハビリにのりにくい症例があることは, よく経験するところである。この場合言語は障害されず記憶力障害は軽い。

おわりに

アルツハイマー型痴呆と言われるアルツハイマー病と老年痴呆, および生理的老化脳における老人性変化の分布と症状の特徴について述べた。また血管性痴呆は, 病因と病変分布から, いくつかのサブタイプに分けられること, 広範性病変を有するものが多いが, 限局性病変による痴呆は, 部位ごとに特有の症状を呈することを述べた。

文 献

- 1) 秋口一郎, 猪野正志, 亀山正邦: 脳血管障害と健忘. 神経進歩, 32; 110—121, 1988.
- 2) Benson, D. F., Cummings, J. L. & Tsai, S. Y.: Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. Arch. Neurol., 39; 616—620, 1982.
- 3) Bird, T. D., Stranahan, S., Sumi, S. M. & Raskind, M.: Alzheimer's disease: choline acetyltransferase activity in brain tissue from clinical and pathological subgroups. Ann. Neurol., 14; 284—293, 1983.
- 4) Brun, A.: An overview of light and electron microscopic changes in Alzheimer's Disease. The Standard Reference (ed. by Reisberg, B.), Free Pr., New York, 1983. (松下, 1984 a より引用)
- 5) Constantinidis, J.: Is Alzheimer's disease a major form of senile dementia? Clinical, anatomical, and genetic data. in Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders (ed. by Katzman, R., Terry, R. D. & Bick, K. L.), Raven Press, New York, Aging Vol 7, pp. 15—25, 1978.
- 6) Cummings, J. L. & Benson, D. F.: Dementia: A Clinical Approach. Butterworths, Boston, 1983.
- 7) Foster, N. L., Chase, T. N., Fedio, P., Pat-

- ronas, N. J., Brooks, R. A. & Di Chiro, G. : Alzheimer's disease : focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology (Cleveland)*, 33 ; 961—965, 1983.
- 8) Foster, N. L., Chase, T. N., Patronas, N. J., Gillespie, M. M. & Fedio, P. : Cerebral mapping of apraxia in Alzheimer's disease by positron emission tomography. *Ann. Neurol.*, 19 ; 139—143, 1986.
- 9) Hachinski, V. C., Lassen, N. A. & Marshall, J. : Multi-infarct dementia : a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, (ii) ; 207—209, 1974.
- 10) 葛原茂樹 : 脳血管性痴呆の診断. 老年期痴呆, 2 ; 67—74, 1988.
- 11) 葛原茂樹, 井原康夫, 豊倉康夫, 嶋田裕之 : 生理的老化脳と痴呆脳におけるアルツハイマー神経原線維変化の頻度と分布 : 抗 tau 蛋白抗体を用いた免疫組織化学的研究. *脳神経*, 41 ; 465—470, 1989 a.
- 12) 葛原茂樹, 井原康夫, 嶋田裕之 : β 蛋白免疫組織化学による老人脳の研究 : とくに痴呆との関連について. 日本神経病理学会総会学術研究会, 1989. 6. 20—22, 東京, 1989 b.
- 13) 松下正明 : Alzheimer 病の大脳皮質病変 (1) 早期死亡例をめぐって. 厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班 1983年度研究報告書 (班長 中西孝雄), pp. 449—455, 1984 a.
- 14) 松下正明 : 脳血管性痴呆の臨床とその分類. *Geriat. Med.*, 22 ; 1255—1261, 1984 b.
- 15) Mayeux, R., Stern, Y. & Spanton, S. : Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type : evidence of subgroups. *Neurology (Cleveland)*, 35 ; 453—461, 1985.
- 16) Tomlinson, B. E. & Corsellis, A. N. : Ageing and the dementias. in *Greenfield's Neuropathology*, 4th ed, (ed. by Adams, J. H., Corsellis, J. A. N. & Duchon, L. W.), Edward Arnold, London, pp. 951—1025, 1984.
- 17) 朝長正徳 : 老年期における痴呆と脳病変 : 脳血管性痴呆に関する臨床病理学的一考察. *日老医誌*, 13 ; 198—205, 1976.