
非定型アルツハイマー病の 臨床・画像・病理

Clinicopathological and neuroimaging findings in atypical Alzheimer's disease

福島県立医科大学会津医療センター精神医学講座／教授

川勝 忍*

ランニングタイトル：非定型アルツハイマー病

キーワード：非定型アルツハイマー病、SPECT、PET、
神経原線維変化、アミロイド

1. はじめに

アルツハイマー病の臨床診断において、エピソード記憶の障害は主要な症候であり、記憶障害以外の神経心理学的症状で始まるアルツハイマー病の存在は以前から指摘されている¹⁾が、最近再び注目されるようになってきている。International Working Group (IWG)-2の診断基準では、1) Posterior variant、2) Logopenic variant、3) Frontal variantの3病型が挙げられている²⁾(表1)。ここではこれらアルツハイマー病の亜型の診断について、アミロイドPETや神経病理学的に確認した症例をもとに概説する。

2. 非定型アルツハイマー病の代表例の症状経過、 画像と病理

症例 1³⁾ Posterior variant、59歳、右利き男性、
教育歴 16年、会社員

56歳より計算障害・書字障害があり、仕事に支障を来し、自ら専門医を受診したが、MRIで異常なしとして終了となった。57歳時にも、パソコンの文字入力ができないということで再び別の専門医を受診して、MRI上はあまり変化がなかったが、進行性ということで当院紹介になった。改訂長谷川式スケール(HDS-R) 24点、Mini-Mental State Examination (MMSE) 22点で、教育歴を勘案すれば低下しており、書字や図形模写の障害もみられた。病状に対する不安があり、抑うつであった。Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) の10単語記銘検査では3-9と3回目で9個できており記銘力は比較的良好で

表1 International Working Group (IWG)-2のAD診断基準の概要(2014)

-
1. 典型的AD：エピソード記憶中心
 2. 非典型的AD：
 - 1) Posterior variant：大脳後方領域を広く含むもの
 - ① occipitotemporal variant
 - ② biparietal variant：Balint症候群を呈する従来のPosterior cortical atrophy (PCA)も含まれる
 - 2) Logopenic variant：語想起と文の復唱が早期から障害
 - 3) Frontal variant：
行動異常または実行機能障害が優位で、frontotemporal dementia (FTD)様の症状を呈するADという位置づけに相当
 - 4) Down症候群
-

* Shinobu Kawakatsu: Department of neuropsychiatry, Aizu Medical Center, Fukushima Medical University

あった。より詳細な認知機能検査として Wechsler 成人知能検査 (WAIS-III) を実施すると、言語性 IQ は 80 に低下しており、動作性 IQ は 54 で極端に低下しており構成障害を含め、大脳後半部の機能低下と関連した所見であった。Wechsler 記憶検査 (WMS-R) では、言語性記憶 82 に対して視覚性記憶 64 で、視覚性記憶の低下が強く、遅延再生は 52 で、難しい課題では記憶障害も明かであった。

画像上は MRI では海馬の萎縮は殆どないが、脳血流 SPECT では右優位の側頭頭頂葉の血流低下が見られ、アミロイド PET では、前頭葉、頭頂葉、後部帯状回を中心に左右対称性の皮質への集積が確認できた (図1左、矢印)。なお脳血流 SPECT の画像統計解析では後部帯状回の低下が確認されアルツハイマー病を支持する所見だった。

症例 2 Logopenic variant、78 歳、右利き男性、教育歴 9 年、会社役員

74 歳より、言葉が出にくいと自覚。78 歳、何を言おうとしているのか分からないことがあると家族より指摘され初診した。HDS-R13 点、MMSE 16 点、ADAS10 単語記銘では 0-2-3 でいずれも低下していた。数字の順唱は 3 桁しかできなかった。標準失語症検査の単語の復唱は良好 10/10 であったが、文の復唱は 2 文節までで、「友達に手紙を出した」の復唱では、「友達へ? .. なんだか分からない」との反応で、何度か繰り返してもできなかった。線画の呼称

は 7/20 と低下し、野球を「やしゅー」というなど音韻性錯語もみられた。WAIS-III では言語性 IQ 54 と低下していたが、動作性 IQ 70 で相対的に保たれており、言語症状のため MMSE 16 点と低下しているが日常生活では自立していた。

画像上は、MRI では海馬萎縮も含む全般性脳萎縮があり、左優位に側頭葉から弁蓋部の萎縮がみられ、脳血流 SPECT では、より左右差が顕著で、左優位の側頭葉から頭頂葉まで血流低下を示した (図1右、矢印)。アミロイド PET では、側頭葉、前頭葉、頭頂葉、後部帯状回に高い集積を認めた。症例 1, 2 とも脳血流 SPECT では左右差が明瞭だが、アミロイド PET では左右差は認められなかった。

症例 3 4, 5, 6) Frontal variant、56 歳、右利き男性、教育歴 12 年、会社員

52 歳から、約束の時間を間違えるということで、アルツハイマー病として近医で加療を受けていた。56 歳時、喉頭癌で入院したが、処置中、点滴中でも構わず歩き回り、思い立つと部屋を出ていってしまう脱抑制的な行動が目立った。HDS-R は 6 点と低下が顕著だが、5 物品記銘は満点であり、他はやる気がない状態であった。MMSE は 8 点だが、物品呼称や図形模写、書字は良好であった。前頭葉機能検査 FAB でも 3/18 と低下し、把握反射陰性以外すべて失点していた。一方で、病棟内の作業療法では、ペーパークラフトでの複雑な模型をつくることのできた

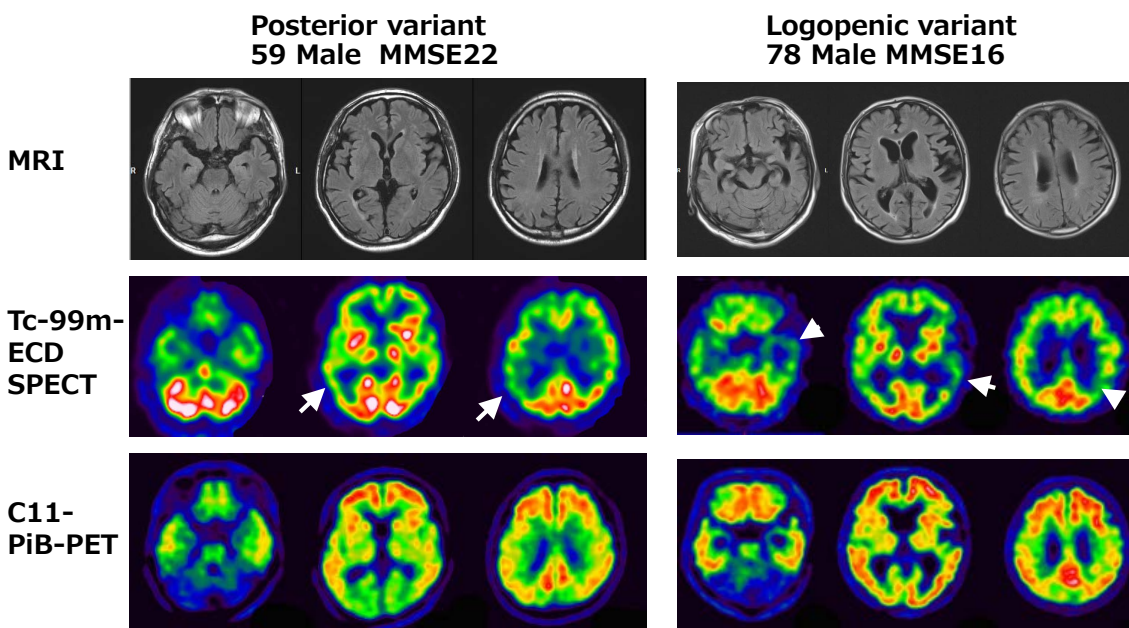


図 1 Posterior variant AD および Logopenic variant AD の症例の MRI FLAIR 画像、^{99m}Tc-ECD SPECT、¹¹C-PiB-PET 所見。

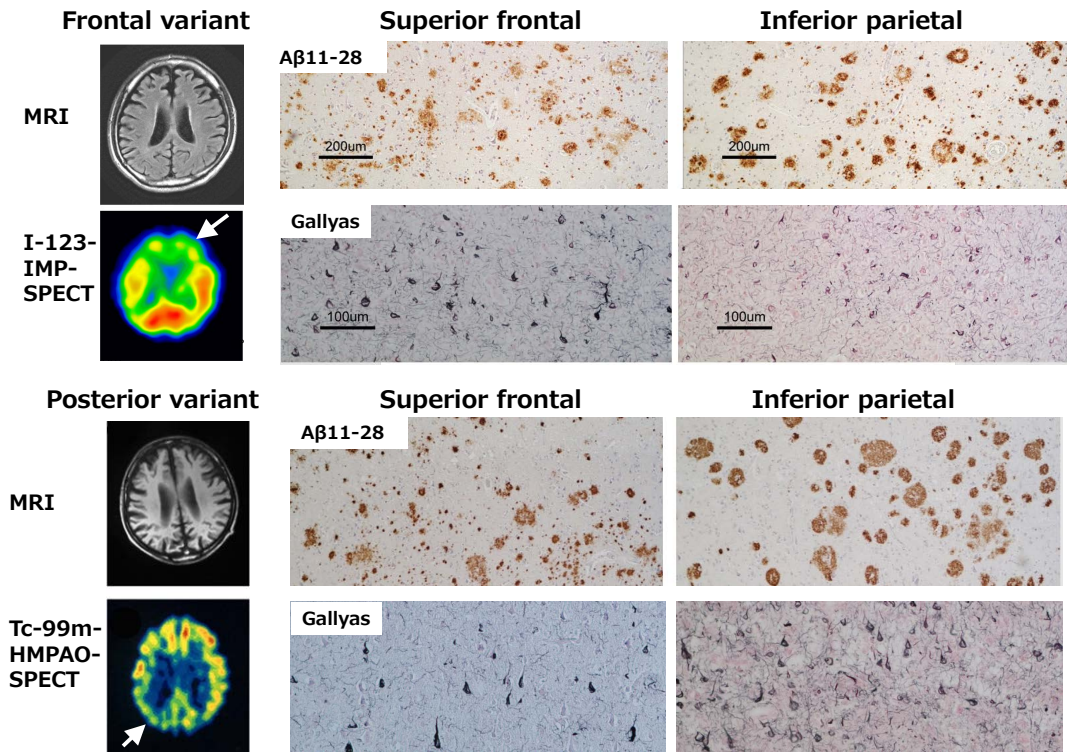


図2 Frontal variant

ADおよび Posterior variant ADの症例のMRI、¹²³I-IMPおよび^{99m}Tc-HMPAO SPECT所見と神経病理学的所見。抗アミロイドβ11-28染色によるアミロイド沈着、Gallyas-Braak染色による神経原線維変化および neuropil threadを Superior frontal (上前頭回)と Inferior parietal (下頭頂葉)で比較。

ことから構成や視空間認知は良好で、前頭葉障害が主体と考えられた。MRIでは軽度の前頭葉萎縮、脳血流 SPECTでは両側前頭葉の血流低下が目立ち、右頭頂葉でも低下がみられた(図2、2段目、矢印)。56歳で死亡、剖検となり、脳重量は固定後1,100gで軽度の脳重量低下であった。組織学的には、上前頭回と下頭頂葉のアルツハイマー病の所見を比較すると、アミロイド沈着は前後差がほぼないが、神経原線維変化は、上前頭回にやや多い傾向があった(図2)。

明な血流低下を認めた(図2、4段目、矢印)。この例は、いわゆる Posterior cortical atrophy (PCA) に相当する症例であった。63歳、全経過10年で死亡し、剖検となった。脳重量は1,170gで軽度の脳重量低下であった。組織学的には、上前頭回と下頭頂葉のアルツハイマー病の所見を比較すると、アミロイド沈着は前後差がほぼないが、神経原線維変化は、下頭頂葉に多く、大脳皮質2-3層の海綿状変化を伴う強い神経変性がみられた、前後差が顕著であった。

症例4⁵⁾ Posterior variant、54歳、右利き男性、教育歴12年、自動車修理工

53歳から目の前のものが探せない、読書で行を間違え、仕事でバンパーの取り付け作業ができなくてパニックになるという症状で受診した。当初はパニック障害、うつ状態として休職加療で、精神症状は改善したが、54歳時のMMSE 23点で、シリアル7と図形模写で失点していた。WAIS-Rでは言語性95とほぼ保たれているが、動作性検査はスケールアウトだった。立方体の模写は全く不能で、視覚的な手掛かりを与えるとより混乱した。生活上は、エピソード記憶は良好であった。画像上はMRIで両側の頭頂後頭葉の萎縮がみられ、脳血流 SPECTでは同部の著

3. 非定型アルツハイマー病の意義

非定型アルツハイマー病では、症例1のように記憶障害が目立たず構成障害など大脳後半部の神経心理学的障害が中心となる場合、患者自身も自覚しているにもかかわらず、診断が遅れる場合が多く、うつ病と誤診されていることがある。とくにMRI画像では、進行すると頭頂葉の萎縮を呈する場合があるが、海馬の萎縮は目立たないことが多いことを十分認識することが必要である。海馬を含む側頭葉内側部の萎縮を評価するVSRAD (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)で評価しても、若年性アルツハイマー病の半数には海馬萎縮がみられない⁷⁾。病理学的な検討からもアルツ

ハイマー病の亜型として、75%を占める典型例の他に、14%の辺縁系優位型と11%の海馬保存型アルツハイマー病の存在が指摘されている⁸⁾。海馬保存型では若年発症が多く経過が急速であるのに対して、辺縁系優位型では老年期発症で経過が緩徐である。Braak⁹⁾によるアルツハイマー病の病期分類では、嗅内野、海馬、一次視覚野の3つのスライス面を評価することによって6段階に分類でき、ステージ3から認知症が出現し始め、ステージが進むと神経原線維変化の分布の画一的な様式で広がっていくことが示されており、アルツハイマー病の病理診断基準にも使われている。しかしながら、非定型アルツハイマー病においては、嗅内野から神経原線維変化が始まるわけではない症例がある可能性も考えられる。神経病理学的所見は、殆どの場合、進行した終末期をみているので、海馬にも病変は及ぶことが多いと予測され、タウPETなどによる早期診断の所見の蓄積が今後必要であろう。一方、ここでも示したように、画像でも病理でもアミロイドの蓄積は、非定型アルツハイマー病の症状に対応した脳内分布を示していない¹⁰⁾。アルツハイマー病では、アミロイドの蓄積が先に生じ、それがタウの蓄積を引き起こすと考えられているが、このような病変分布の不一致はどうか説明すればよいのだろうか。また、近年の疾患修飾薬の対象には、若年性アルツハイマー病や非定型アルツハイマー病は含まれないことが多いようだが、進行が急速である点や治療ニーズが高い点を考慮すれば、非定型アルツハイマー病の早期診断は今後の重要な課題の一つではないかと思われる。

参考文献

- 1) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH et al. Atypical and typical presentation of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123: 484-498.
- 2) Dubois B, Feldman H, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614-629.
- 3) 川勝 忍、小林良太、林 博史. 画像・病理でみる認知症の鑑別診断。若年性アルツハイマー病-画像診断、病理所見・PiB-PET所見との対比。日本医事新報 2014; No.4706:38-45.
- 4) 川勝 忍、小林良太、林 博史、他. 前頭葉優位型アルツハイマー病 - アミロイドPETとの関係を含めて - 老年精神医学雑誌 2015; 26: 867-874.
- 5) Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H. Typical and atypical appearance of early-onset Alzheimer's disease: A clinical, neuroimaging and neuropathological study. *Neuropathology* 2017; 37:150-173.
- 6) 川勝 忍、小林良太、林 博史. 前頭側頭葉変性症の臨床. 日本臨床2018; 76 (増刊号1) :137-142.
- 7) Shibuya Y, Kawakatsu S, Hayashi H, et al. Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer's disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 372-6.
- 8) Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 785-796.
- 9) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
- 10) Wolk DA. Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13: 412-421.

この論文は、2018年7月28日(土)第32回老年期認知症研究会で発表された内容です。