

## 生前アルツハイマー病と診断され、剖検にて嗜銀顆粒と神経原線維変化が

### 合併して認められた高齢者認知症の 1 剖検例

小西吉裕<sup>1)\*</sup> 西村広健<sup>2)</sup>

1) 国立病院機構鳥取医療センター臨床研究部

2) 川崎医科大学病理学 I

A case of elderly dementia given a clinical diagnosis of Alzheimer's disease, in whom argyrophilic grains and neurofibrillary tangles were concomitantly observed at autopsy

Yoshihiro Konishi<sup>1)\*</sup> Hirotake Nishimura<sup>2)</sup>

1) Department of Clinical Research, NHO Tottori Medical Center

2) Department of Pathology I, Kawasaki Medical School

\*Correspondence: ykonishi@tottori-iryu.hosp.go.jp

#### 要旨

11年の経過の徐々に進行する記憶力低下を呈した93歳(死亡時)女性で、病理組織学的には嗜銀顆粒(argyrophilic grains: AGs)と神経原線維変化(NFTs)の両者の病変がみられ、一般的に嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain dementia: AGD;あるいはdementia with grains: DG)と神経原線維変化型老年期認知症(senile dementia of the neurofibrillary tangle type: SD-NFT)の合併例と報告されるであろう1剖検例を経験した。扁桃核後方から迂回回、移行嗅内野に至る前方海馬側での萎縮が著明で、同部位から海馬C1に至る領域に神経細胞脱落、astrocytosis, ghost tanglesがみられた。Gallyas-Braak(GB)鍍銀染色や抗リン酸化タウ抗体AT8による免疫組織染色では同部位を中心にpretangles, NFTs,及びneuropil threads(NTs)がみられ、Braak NFT/NT stage IIIに相当した。またAGsもみられ、Saitoのstage IIIに相当した。3リピートタウ(3R-tau), 4リピートタウ(4R-tau)をそれぞれ特異的に認識する抗体を用いた免疫染色では、AGsは4R-tau陽性で、NFTsでは両方が陽性、ghost tanglesは3R-tau陽性であった。tau proteinについてのWestern blot解析では、海馬体、海馬支脚、移行嗅内野の側副溝付近、側頭葉脳底部、扁桃核では60, 64, 68 kDaのtripletのパターンであり、3R-tau(60, 64 kDa), 4R-tau(64, 68 kDa)がいずれの部位でも同程度に蓄積していることが示された。中側頭回、帯状回前部では64, 68 kDaのdoubletで4R-tauに特徴的なパターンであった。本例ではAGsは扁桃核から迂回回、海馬傍回に至る部位にその病変が最も強かった。また、AGs病変の広がりもSaito stage IIIであったことは、本例では認知症を惹起するのに十分なAGs病変であったと考えられる。

本例では海馬領域を中心として、4R-tau陽性、3R-tau陰性のpretangles/AGsが多くみられ、その一部がsoma内のtauリン酸化の進展によりpretanglesから4R-tauと3R-tauの両者に陽性のNFTsの形成に発展し、細胞突起内にNTsが出来て、NFTsは更に4R-tau陰性、3R-tau陽性のghost tanglesに至るという

異常 tau 凝集物の経時的変化の各段階のものが存在している。つまり、本例は Alzheimer 病 (AD) とは異なる SD-NFT を伴っており、他の多くの報告によれば、AGs 病変にはほぼ全てに NFTs 病変を伴っているとされている。これを単なる偶然と片づけるのではなく、何らかの共通した 1 つの tauopathy としての背景となる病態が存在し、むしろ AGs ではなく soma 内での pretangles – NFTs – ghost tangles の変化を中心とした見方をした方が良いのではないか。つまり、3R-tau と 4R-tau の両方の異常リン酸化に伴う tau 凝集を基本病態として、一方では dendrite に AGs が形成され、もう片方では soma 内で様々な程度の NFTs 病変が生じ、そこから NTs も形成されると考えたい。soma 内の代謝系から隔絶された AGs では、これ以上の tau リン酸化が進行しないために 4R-tau 陽性、3R-tau 陰性のまま留まっていると考えられる。本例は SD-NFT 病変を主体とし、たまたま AGs が比較的多く残っていた例と捉えることもできる。

AGs + pretangles/NFTs 病変は単なる new distinct neuropathological finding (feature) に過ぎないのか、distinct disease entity であるのか、議論のあるところだが、前者の意見は AGs を認めるのは頻度的には既知の種々の神経変性疾患に加えて健常高齢者にも多いことを根拠に挙げているのに対し、後者の方は前者の主張点を十分に踏まえたうえで、AGs 病変に他の変性疾患に特徴的な所見が共存する際はそれぞれの疾患として病理診断して解析対象から除外し、可能な限り pure な AGD 例に焦点を当て解析している。しかし結果的には pure であることはほとんどなく、これらの例もほぼ全てで Braak stage I ~ III の NFTs 病変、つまり SD-NFT 病変を伴っていたのである。その pure AGs 例とは、(#1) 非常に緩徐に進行する軽度認知障害 (MCI) が最も多い症状で、記銘力低下に先んじて情動や人格上の異常が出現することがある。(#2) AGs 病変は認知症のない高齢者にもかなりの率で AGs 病変が認められるが、認知症は、AGs 病変が海馬 CA1 部の後部や迂回回の病変が高度であったり、Saito stage III で高率に認められる。(#3) 病理学的特徴の第一が AGs の出現で、projection neuron の特に dendrite 内に生じる小さな紡錘状ないしコマ状の non-argyrophilic な構造物である。その分布は非常に特徴的で辺縁系の neuropil に主としてみられる。(#4) AGs と同等に重要な病理組織上の特徴は projection neuron の細胞質内がび慢性に tau 陽性で non-argyrophilic な顆粒状になることで、pretangles と呼ばれ、その分布はほぼ AGs と同じである。(#5) AGs 例のほぼ 100% で NFTs, NTs の出現を伴う。免疫組織、Western blot、電子顕微鏡下の微細構造などは AD のそれを違わない。しかし Braak stage I ~ III に留まることが多い。(#6) AGs や pretangles は異常に過剰リン酸化された tau より成るが、その主成分は 4R-tau である。合併する NFTs 病変は、3R-tau と 4R-tau の両方から成っている。(#7) AGs や pretangles の電子顕微鏡像では、AD の特徴である PHF (paired helical filament) はみられない。以上の様な特徴を有し、これが我々が AGs 例と解釈し、多くは AGD と SD-NFT 合併例として報告されている疾患像であり、実は SD-NFT 病変を主病変とする一つの tauopathy のバリエーションの中で additive な AGs 病変を伴うとも捉えることができる。よって、AGs 病変は additive だが、それ自体を議論するのではなく、我々が AGs 例、及び AGD と言っている病態は SD-NFT のことであるという考え方も可能である。鳥取臨床科学 6(2), 187-213, 2015

## Abstract

We encountered an autopsy case involving a 93-year-old female (at the time of death) in whom memory disturbance had gradually progressed over an 11-year course and both argyrophilic grains (AGs) and neurofibrillary tangles (NFTs) were histopathologically observed, which may be generally reported as complications of argyrophilic grain dementia (AGD) or dementia with grains (DG) and senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT). The posterior part of the amygdaloid nucleus over the ambient gyrus to the transentorhinal area on the anterior hippocampal side was markedly atrophied, and neuronal loss,

astrocytosis, and ghost tangles were noted in this region over the hippocampal C1 subfield. On Gallyas-Braak (GB) silver impregnation and immunohistochemical staining with anti-phosphorylated tau antibody AT8, pretangles, NFTs, and neuropil threads (NTs) were observed mainly in this region, corresponding to Braak NFT/NT stage III. AGs were also present, corresponding to Saito's stage III. On immunostaining with antibodies specifically recognizing 3-repeat tau (3R-tau) and 4-repeat tau (4R-tau), respectively, AGs were positive for 4R-tau, NFTs were positive for both 3R- and 4R-tau, and ghost tangles were positive for 3R-tau. On Western blot analysis of tau protein, a 60-, 64-, and 68-kDa triplet pattern was detected in the hippocampal formation, subiculum, near the sulcus collateralis in the transentorhinal area, in the base of the temporal lobe, and the amygdaloid nucleus, showing accumulations of 3R-tau (60 and 64 kDa) and 4R-tau (64 and 68 kDa) to similar levels in all regions. In the middle temporal and anterior cingulate gyri, a 64- and 68-kDa doublet was detected, being a characteristic pattern of 4R-tau. In this patient, most marked AG lesions were noted in the amygdaloid nucleus over the ambient and parahippocampal gyri. In addition, the expansion of AG lesions corresponded to Saito stage III, suggesting that AG lesions in this patient were sufficient to induce dementia.

In this patient, all steps of time-course changes leading to abnormal tau aggregates were present: 4R-tau-positive, 3R-tau-negative pretangles/AGs were abundant mainly in the hippocampal region, and some of these progressed from pretangles to NFT formations positive for both 4R-tau and 3R-tau with the progression of tau phosphorylation in the soma, with which NTs were subsequently formed in cell processes and NFTs became 4R-tau-negative, 3R-tau-positive ghost tangles. The patient may have been accompanied by SD-NFT, being different from Alzheimer's disease (AD). According to many other reports, most AG lesions were accompanied by NFT lesions, suggesting that this complication should not be simply viewed as a coincidence, and it is better to consider that some common pathology serving as a background of tauopathy exists and induces pretangle formation by abnormal hyperphosphorylation of tau in the soma, while AGs are formed in dendrites, and NFT lesions develop through paired helical filament (PHF) formation of pretangles to various levels in the soma, and NTs are also formed from these, i.e., AG and NFT lesions may only represent different morphological manifestations among regions in background cells with tauopathy. There are individual and regional differences in the level and range of pretangles, AGs, and NFT formation. AGs isolated from the metabolic system in the soma may remain 4R-tau-positive and 3R-tau-negative because tau phosphorylation does not progress any further. With this thinking, the viewpoint was changed from centering on AGs to centering on pretangle/NFT lesions. Considering that there is a disease showing pretangle–NFT–ghost tangle changes in the nerve cell soma in which tau aggregates with abnormal phosphorylation of both 3R-tau and 4R-tau as a basic pathology, the present case could be regarded as just an SD-NFT case with AGs which remained in a relatively large amount.

It remains controversial whether or not AGs + pretangle/NFT lesions are just a new distinct neuropathological finding (feature) or distinct disease entity. The former opinion is based on high frequencies of AGs in various known neurodegenerative diseases as well as in the healthy elderly. In the latter, sufficiently taking the argument of the former into consideration, when characteristic findings of other degenerative diseases coexisted with AG lesions each disease was clinicopathologically diagnosed and excluded from analysis, focusing on pure AGD cases as much as possible. As a result, pure AG cases were mostly not pure, and most of these cases were accompanied by Braak stage I-III NFT lesions, i.e., SD-NFT lesions. Such pure AG cases are described as follows: (#1) Clinically, very slowly progressing mild cognitive impairment (MCI) is the most frequent symptom, and abnormality of emotion or personality may appear before memory disturbance. (#2) Although AG lesions are present at a high rate in the elderly without dementia, dementia develops at a high rate when AG lesions are marked in the posterior part of the hippocampal CA1 subfield and the ambient gyrus, and in Saito stage III. (#3) The first pathological characteristic is the appearance of AGs, and these are small spindle- or comma-shaped non-argyrophilic structures produced in projection neurons, particularly in their dendrites. Their distribution is very characteristic and mainly observed in neuropils in the limbic system. (#4) The histopathological characteristic, which is as important as AGs, is diffuse tau-positive non-argyrophilic granules in the cytoplasm of projection neurons, being termed pretangles, and their distribution is almost the same as that of AGs. (#5) Almost 100% of AG cases are accompanied by the appearance of NFTs and NTs, and immunohistochemical and Western blot findings and microstructures on electron microscopy are the same as those of AD. However, the grade remains at Braak stage I-III in many cases. (#6) AGs and pretangles consist of

abnormally hyperphosphorylated tau, and the main component is 4R-tau, whereas concomitant NFT lesions are comprised of 3R-tau and 4R-tau. (#7) The electron microscopic findings of AGs or pretangles show that no PHF, which is a characteristic of AD, is observed. We regard cases with the above characteristics as AG cases. Many cases show the features reported as complications of AGD and SD-NFT, and they can actually be regarded as being accompanied by additive AG lesions in a spectrum of tauopathy with SD-NFT lesions as the main lesions. Thus, it is possible that AG lesions are additive and the pathology that we call AGs or AGD is SD-NFT, rather than discussing AG lesions. *Tottori J. Clin. Res.* 6(2), 187-213, 2015

**Key Words:** 後期高齢者認知症, 嗜銀顆粒 (AGs), 嗜銀顆粒性認知症 (AGD), 神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT), pretangles, 4 リピートタウ (4R-tau); Dementia in the advanced elderly, argyrophilic grains (AGs), argyrophilic grain dementia (AGD), senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT), pretangle, 4-repeat tau (4R-tau)

## 1. はじめに

近年, 後期高齢期 (74~85 歳) あるいはそれ以降において, 近時記憶中心の記銘力障害を主徴としてゆっくりと進行し, 初期に長く軽度認知障害 (MCI) のレベルに留まることも多く, 記銘力以外の認知機能は比較的長く保たれ, 生前には AD と診断されていることの多い以下の 2 疾患が注目されている<sup>1, 2)</sup>. それは, AGD (あるいは DG) と SD-NFT であり, いずれも死後の病理診断でしか確定診断はできない<sup>3)</sup>. この両者の病変はしばしば共存する<sup>4, 5)</sup> が, この度, 11 年の経過で記銘力低下が徐々に進行し, それ以外に目立った症状もなく, 次第に意思疎通不可能, 寝たきりになり老衰で死亡し, 生前は AD と診断されていた 93 歳 (死亡時) 女性例を経験した. 病理組織学的には, AGs と NFTs の両者を認めた. それを AGD と SD-NFT 合併例と考えるべきなのか, 特に AGs 形成に関する病態をいかに捉えるか, 文献的考察を加え報告する.

尚, 本稿においては, 嗜銀顆粒 (AGs) 病変を主体とする剖検例を「AGs 例」, それに認知症を伴う場合を嗜銀顆粒性認知症「argyrophilic grain dementia (AGD)」とする. 単に AGs を認めた場合は「AGs を認めた例」とし, AGs 例とは同じではない. また, AGs 以外に合併病変がない場合を「pure AGs」とする.

## 2. 症例: 93 歳 (死亡時), 女性.

既往歴: 高血圧症 (200X + 4 年 Y 月まで降圧剤

candesartan を服用), 気管支喘息の他, 慢性硬膜下血腫で手術 (200X - 5 年) の既往がある.

現病歴:

200X 年頃から独居生活になったのを機に, 日常生活動作の障害, 記銘力低下がみられ始め, 200X + 1 年には胸部不快感を訴え入院し, その際, 夜間譫妄, 迷惑行為が目立った. そのため某精神科病院へ入院し haloperidol の投与を受け, AD と診断された. 200X + 2 年に施設へ入所し, その時の血液検査では, 末梢血好酸球増多 (白血球数 4,800/ $\mu$  で好酸球数 9.3%) を認め, 心電図では左側胸部誘導で ST 低下と陰性 T 波を認めた. 胸部単純 X 線検査では心肥大はみられなかった (CTR = 42%). 頭部 X 線 CT では, 大脳皮質萎縮, 脳室拡大, 脳室周囲低吸収の他, 基底核部に多数の小梗塞巣がみられたが, 硬膜下腔の拡大はなかった (図 1).

入所施設では車椅子で生活し, 食事は自立していたが, 他の日常生活には介助を要し, 夜間不穏がみられた. また, 200X + 3 年 Y - 3 月 20 日, Y + 9 月 15 日, 200X + 4 年 Y 月 30 日 (頭部 X 線 CT 像あり, 図 1), Y + 3 月 5 日, Y + 6 月 15 日には, 喘息から突然に意識消失, 呼吸停止が起こったが, 数分から 20 分で自発呼吸が再開し回復するというエピソードがあった. さらに, 200X + 4 年 Y - 1 月 7 日, 200X + 5 年 Y + 9 月 5 日には突然の意識レベル低下, 呼吸微弱が一時的にみられ, やはり何事もなかったかの様に回復した. 喀痰融解剤及び theophylline の投与を