

症例報告

ものわすれ外来でフォロー中に軽度認知障害から認知症へ移行した
嗜銀顆粒性認知症の1剖検例

岩崎 靖¹⁾²⁾* 森 恵子²⁾ 伊藤 益美²⁾
辰己 新水¹⁾ 三室 マヤ¹⁾ 吉田 眞理¹⁾

要旨：症例は死亡時 87 歳の女性である。84 歳時に自ら記憶力の低下を訴えてものわすれ外来を受診し、約 3 年間外来フォローされた。初期には軽度認知障害と診断されたが自己中心的な行動がめだった。経過観察中に認知症へ移行し、Alzheimer 病と臨床診断された。経時的な臨床検査所見では立方体図形模写課題が良好であり、画像所見では左右差のある側頭葉内側面の萎縮、進行性の扁桃核と海馬の萎縮がみとめられた。病理学的検索により Alzheimer 病変は軽度で、認知機能障害は嗜銀顆粒性認知症によると考えられた。

(臨床神経 2012;52:660-665)

Key words：嗜銀顆粒性認知症, Alzheimer病, 認知症, 精神症状, 軽度認知障害

はじめに

嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia) は Braak らにより記載された老年期の認知症性疾患である¹⁾²⁾。剖検例の検討から高齢者においては頻度的にまれでないことが明らかにされているが²⁾、診断には病理学的検索が必須であるため臨床所見や経過、画像所見に関する検討は十分ではない³⁾⁴⁾。多くの症例は臨床的に Alzheimer 病や前頭側頭型認知症、脳血管性認知症と誤診断されている³⁾⁴⁾。われわれは自ら記憶力の低下を訴えてものわすれ外来を受診し、約 3 年間のフォロー中に軽度認知障害から認知症へ移行した嗜銀顆粒性認知症の高齢女性例を経験したので臨床経過、高次脳機能検査所見、画像所見および病理所見を検討して報告する。

症 例

患者：死亡時 87 歳の女性

主訴：ものわすれ

家族歴・生活歴：特記すべきことなし。夫と死別し、2000 年に B 型軽費老人ホームに入所。

既往歴：2004 年に後頭部痛を訴えて小山田記念温泉病院を受診し、頭部 CT にて左優位の軽度側脳室下角拡大をみとめた (Fig. 1a)。2006 年に眩暈感を訴えて再診し、頭部 CT では側脳室下角の拡大が若干進行していた (Fig. 1b)。他は特記すべきことなし。

現病歴：2008 年 (84 歳時) にものわすれを自覚して、ものわすれ外来を受診した。

初診時所見：意識は清明であった。発語は流暢で、構音障害や明らかな失語はなかった。亀背だが歩行はスムーズで、失調や小刻み歩行、すくみ足はみとめなかった。筋強剛や静止時振戦はなく、パーキンソニズムは明らかでなかった。腱反射は上肢はやや亢進、下肢は正常で左右差はなく、Babinski 徴候は陰性だった。把握反射などの前頭葉徴候はみとめなかった。頭部 MRI では脳萎縮と左優位の側脳室下角の拡大、扁桃核と海馬の萎縮が前回の頭部 CT とくらべて若干進行していた (Fig. 1c)。高次脳機能検査では Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) にて言語性 IQ 86、動作性 IQ 80、全 IQ 82、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (Hasegawa's Dementia Scale-Revised; HDS-R) は 24 点、Mini mental state examination (MMSE) は 23 点、立方体模写は良好、時計描画試験⁵⁾は 10/10 で、Zung の Self-rating Depression Scale (SDS) は 35 点だった (Table 1)。Clinical Dementia Rating (CDR)⁶⁾は 0.5、Functional Assessment Staging (FAST)⁷⁾は 2 と判定した。血清梅毒反応検査は陰性だった。

経過：初診時は軽度認知障害⁸⁾と診断し、ほぼ月に 1 回の通院を継続した。ものわすれに加えて難聴、不眠、膝痛の訴えが常同的であったが深刻感はなく、抑うつ傾向は明らかでなかった。多弁で、自己中心的な行動(都合の良い日に来院する、予約時間外に受診する、他患者の診察中に診察室に入ってくる、診察中も一方的に話すなど)がめだった。初診 1 年後の頭部 MRI では脳萎縮と側脳室拡大がやや進行し、高次脳機能検査

*Corresponding author: 愛知医科大学加齢医学研究所 [〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1 番地 1]

¹⁾愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

²⁾小山田記念温泉病院神経内科

(受付日：2012 年 2 月 22 日)

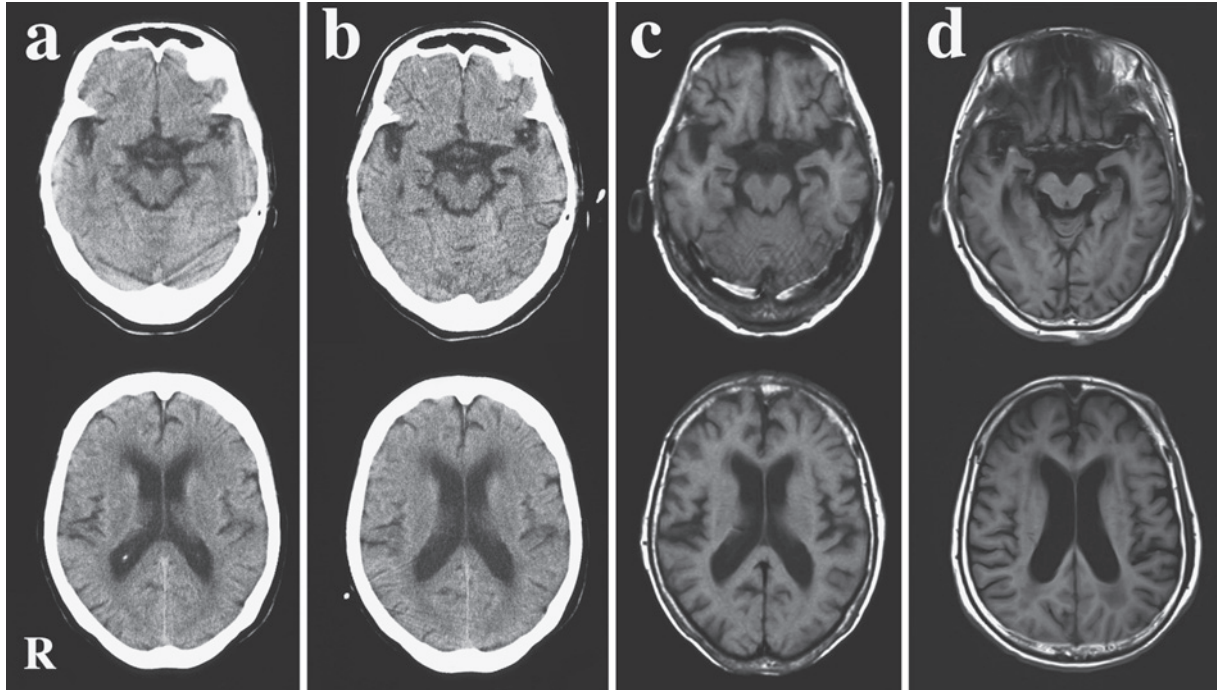


Fig. 1 Head CT and MRI images of the patient.




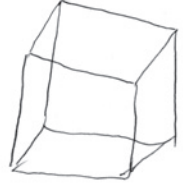
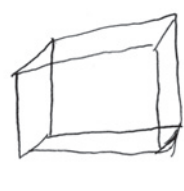
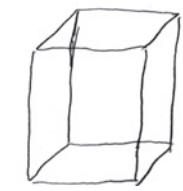
a: CT obtained at 80 years of age, 4 years before the onset of mild cognitive impairment. The patient consulted her physician because of headache, and no apparent cognitive impairment was recognized. Although mild ventricular dilatation is observed, cerebral atrophy is not readily apparent. The inferior horn of the lateral ventricle shows left-side-dominant dilatation. b: CT obtained at 82 years of age, 2 years before the onset of mild cognitive impairment. The patient consulted her physician because of dizziness, and again, no apparent cognitive impairment was recognized. Left-side-dominant dilatation of the inferior horn of the lateral ventricle has progressed slightly with atrophy of the amygdala. c: MRI: T₁ weighted image (0.5 Tesla, TR 350 ms, TE 17 ms) obtained 3 years before death. Atrophy of the cerebrum, amygdala and hippocampus, and lateral ventricular dilatation have progressed slightly. d: MRI: T₁ weighted FLAIR image (3.0 Tesla, TR 2,100 ms, TE 10 ms) obtained 6 months before death. Cerebral atrophy and lateral ventricular dilatation have progressed. Upper images: At the level of the hippocampus. Lower images: At the level of the corona radiata. R: right side.

査では WAIS-R にて言語性 IQ 82, 動作性 IQ 77, 全 IQ 78, HDS-R は 24 点, MMSE は 22 点, 立方体模写は良好, 時計描画試験は 8/10 で, SDS は 45 点であった. CDR は 0.5, FAST は 2 と判定した. 初診 2 年後 (86 歳時) に自炊や服薬管理が困難となり, 日常生活に介助が必要となったため A 型軽費老人ホームへ移動した. バスを利用し一人で通院することは可能であったが, 受診時に予約券や診察券を忘れるエピソードが続き, 補聴器の使用が困難となったためコミュニケーションが若干不自由となった. 頭部 MRI では脳萎縮, 側脳室拡大, 扁桃核と海馬の萎縮が進行し (Fig. 1d), 高次脳機能検査では, WAIS-R にて言語性 IQ 82, 動作性 IQ 75, 全 IQ 77, HDS-R は 13 点, MMSE は 18 点, 立方体模写は良好, 時計描画試験は 8/10 で, SDS は 39 点であった. CDR は 1, FAST は 4 と判定し, 認知症へ移行したと臨床診断した. 塩酸ドネペジルを投与したが, 臨床的に明らかな効果はなく, 過剰反応などの副作用もみとめられなかった. 初診から約 3 年後に急性心筋梗塞のため急死した. 死亡直前まで疎通性は比較的保たれ, 言語機能

の障害は明らかでなく, 最終的な CDR は 1, FAST は 4 だった. 臨床診断は Alzheimer 病だった.

病理所見: 脳重は 1,250g で, 肉眼的に限局性の脳萎縮はなかった. 大脳冠状断では側頭葉の萎縮と側脳室の拡大, 扁桃核の萎縮がめだったが, 海馬の萎縮は高度ではなかった (Fig. 2). 黒質, 青斑核の色調はよく保たれ, 小脳, 脳幹には著変をみとめなかった. 組織学的には海馬傍回表層の神経細胞脱落とグリオーシス, neuropil の粗鬆化, 海綿状変化がめだち (Fig. 3a), 海馬支脚では神経細胞脱落とグリオーシスをみとめた. 扁桃核には神経細胞脱落をみとめ, ballooned neuron と肥性アストロサイトの増生がめだった. Gallyas-Braak 染色により明瞭に染色される嗜銀顆粒を迂回回 (Fig. 3b), 扁桃核, 海馬から移行嗅内野, 後頭側頭回 (Fig. 3c), 下側頭回, 島葉, 視床下部外側隆起まで広範にみとめ Saito stage III⁹⁾ に相当した. 抗リン酸化タウ抗体 (AT-8, Innogenetics) をもちいた免疫染色では, 嗜銀顆粒に加えてタウ陽性の ballooned neuron, pretangle, coiled body, thread をみとめた (Fig.

Table 1 Progression in results of the cognitive function test battery.

Test	Date of examination (age in years)		
	2008/7 (84)	2009/10 (85)	2010/11 (86)
Hasegawa's Dementia Scale-Revised (HDS-R)	24	24	13
Mini mental state examination (MMSE)	23	22	18
Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)			
Verbal intelligence quotient (VIQ)	86	82	82
Performance intelligence quotient (PIQ)	80	77	75
Total intelligence quotient (TIQ)	82	78	77
Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)	35	45	39
Clinical dementia rating (CDR)	0.5	0.5	1
Functional assessment staging (FAST)	2	2	4
Clock drawing test (CDT)			
			
	(CDT point [5])		
3D Cube-copying			
	10/10	8/10	8/10

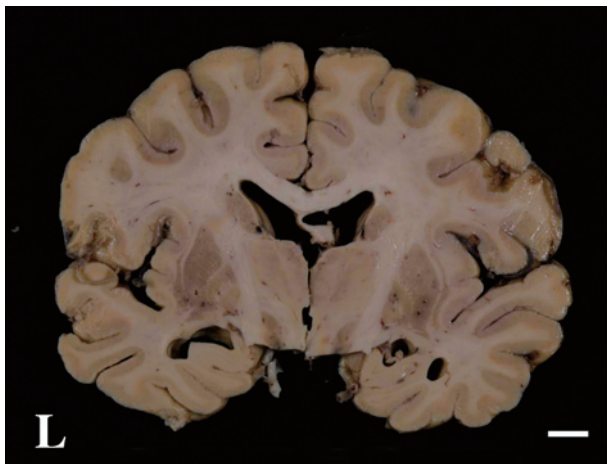


Fig. 2 Macroscopic image of a coronal section of the cerebral hemisphere at the level of the hippocampus. Although temporal lobe atrophy is present, atrophy of the hippocampus is not remarkable. Dilatation of the anterior and inferior horns of the lateral ventriculus is observed. Scale bar, 10 mm. L: Left side.

3d). 神経原線維変化は海馬支脚, 海馬傍回に出現し, Braak stage III に相当した. 側頭葉, 後頭葉に CERAD stage B に相当する, びまん性老人斑をみとめたが, アミロイドアンギオパ

チーの所見はなかった. 細動脈硬化はめだたず, 梗塞巣や出血巣はみとめられなかった. 抗リン酸化 TDP-43 抗体をもちいた免疫染色では, 海馬傍回の神経原線維変化や ghost tangle の出現部位に一致して少量の陽性所見をみとめた. 海馬歯状回顆粒細胞にもリン酸化 TDP-43 陽性の dot 状構造物をごく少量みとめたが, 脊髄の下位運動ニューロンに陽性所見はなかった. tuft-shaped astrocyte, astrocytic plaque, Lewy 小体, Pick 小体はみとめられなかった.

考 察

本症例は自覚的なものやすれを訴えてものやすれ外来を受診し, 経過中に軽度認知障害から認知症へ移行した高齢女性例である. 臨床的には Alzheimer 病と診断されたが, 初期には記憶力低下は高度ではなく, 自己中心的な行動がめだった. 精神症状も高度ではなく, 語義失語をふくめて明らかな失語はなかった. 病理学的には Alzheimer 病変は軽度で, 嗜銀顆粒が辺縁系を中心に広範に出現し, 神経細胞脱落とグリオシス, neuropil の粗鬆化を呈し, 他の認知症を呈する神経変性疾患や血管障害をみとめなかったことから, 認知症の原因疾患は嗜銀顆粒性認知症と考えられた. 剖検多数例の検討から嗜銀顆粒性認知症は神経変性症性の認知症疾患の中では Alzheimer 病に次ぐ頻度であることが強調されており²⁾¹⁰⁾¹¹⁾, 一

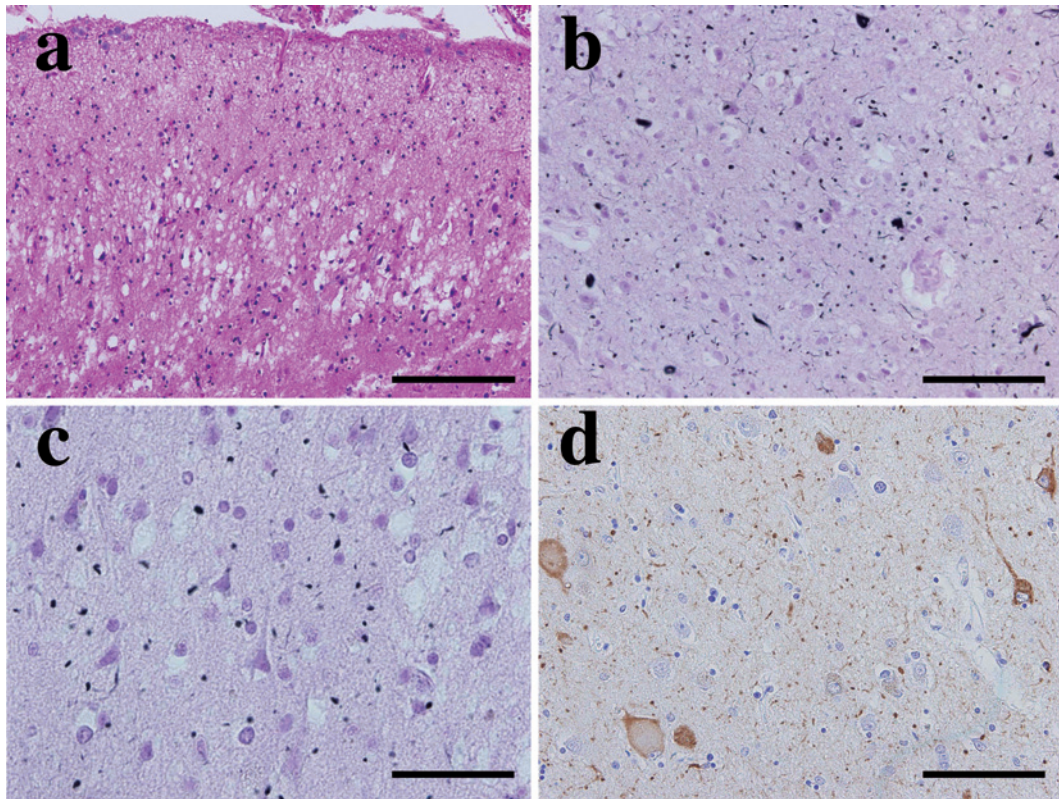


Fig. 3 Representative microscopic images of the limbic lesions.

a. Apparent spongiform degeneration and severe neuron loss with gliosis and tissue rarefaction are observed in the superficial layer of the transentorhinal cortex. b. Presence of numerous argyrophilic grains in the neuropil is apparent in the ambient gyrus. Many argyrophilic threads are also visible. c. Many argyrophilic grains with a few threads are visible in the occipitotemporal gyrus. d. Tau-positive ballooned neurons, pretangles, coiled bodies, and threads are visible in the amygdala. Numerous tau-positive grains are also recognized. a: Hematoxylin and eosin staining; b, c: Gallyas-Braak silver staining. d: AT-8 immunostaining. Scale bars, a: 200 μm ; b, d: 100 μm ; c: 50 μm .

般に高齢発症で臨床経過が長い²⁽³⁾。前頭葉徴候や歩行障害、パーキンソニズムをみとめる症例も報告されているが²⁽¹²⁾、本症例ではそれらの神経症候はみとめられなかった。また嗜銀顆粒性認知症は Alzheimer 病に比して、記憶力、言語、注意力や遂行能力の障害が軽いと報告されており⁴⁽¹³⁾、retrospective にみれば本症例の臨床経過は Alzheimer 病より嗜銀顆粒性認知症を示していた可能性があり、臨床的な鑑別点として重要であると思われた。また本症例の立方体図形模写課題が良好であった点も Alzheimer 病との臨床的鑑別点となる可能性が推定された。本症例の画像所見では側脳室下角の拡大、扁桃核の萎縮は左側に優位であったが、嗜銀顆粒性認知症における側頭葉内側萎縮の左右差は Alzheimer 病との鑑別上重要な所見と考えられている¹⁴⁾。

嗜銀顆粒は Alzheimer 病、Lewy 小体病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、Pick 病、多系統萎縮症など多彩な神経変性疾患にしばしばみとめられるため²⁽³⁾⁽¹²⁾、嗜銀顆粒の出現と認知機能障害や神経症候、精神症状との関連を検討することを困難にしている。また認知症のない高齢者においてもしばしば観察され、その頻度は加齢とともに増加するた

め²⁽³⁾、嗜銀顆粒の出現のみでは認知症は出現しないと考えられている¹⁰⁾。一方で、嗜銀顆粒が主な原因と考えられる認知症は、全認知症患者の 5~10% 程度を占めると推定され、高齢になるほどその頻度が増加する⁹⁽¹⁰⁾。嗜銀顆粒性認知症における認知機能障害は、辺縁系における神経細胞脱落やグリオーシス、neuropil の粗鬆化と関連し³⁽⁴⁾⁽¹¹⁾、本症例の病理所見もこれに矛盾しない。迂回路を中心とする皮質基底核結合部位の萎縮、変性が高度となり、嗜銀顆粒の出現が前方から後方へ拡大すると認知機能障害を呈し、嗜銀顆粒の出現が限局するばあいは認知機能が保たれることが嗜銀顆粒単独病変例の検討から示されている⁹⁽¹¹⁾。本症例では抗リン酸化 TDP-43 抗体をもちいた免疫染色で少量の陽性所見をみとめたが、タウの沈着領域に一致しており二次的な変性による所見と思われた。

本症例において立方体図形模写課題が良好であった点や、左右差をともなう側頭葉内側面の萎縮、進行性の扁桃核と海馬の萎縮をみとめた点は嗜銀顆粒性認知症の臨床診断において参考となる所見と思われた。

謝辞：本症例の病理解剖を施行していただいた小山田記念温泉病院病理検査科・永岡昌光先生、抗リン酸化 TDP-43 抗体を供与し

ていただいた東京都医学総合研究所・長谷川成人先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 1987;76:124-127.
- 2) Braak H, Braak E. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *J Neural Transm* 1998;105:801-819.
- 3) 吉田眞理. Argyrophilic grain dementia の神経病理. *神経進歩* 2004;48:419-427.
- 4) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美ら. 嗜銀顆粒性認知症の1剖検例における臨床所見の検討. *神経内科* 2009;71:186-192.
- 5) Rouleau I, Salmon DP, Butters N, et al. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn* 1992;18:70-87.
- 6) Morris JC. The clinical Dementia Rating (CDR); Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- 7) Reisberg B. Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics* 1986;41:30-46.
- 8) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
- 9) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-related tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:911-918.
- 10) Tolnay M, Clavaguera F. Argyrophilic grain disease: A late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology* 2004;24:269-283.
- 11) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, et al. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:789-796.
- 12) Jellinger KA. Dementia with grains (Argyrophilic grain disease). *Brain Pathol* 1998;8:377-386.
- 13) Steuerwald GM, Baumann TP, Taylor KI, et al. Clinical characteristics of dementia associated with argyrophilic grain disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:229-234.
- 14) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, et al. Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:737-744.

Abstract**Clinicopathologic findings of argyrophilic grain dementia
in a case of mild cognitive impairment converting to dementia**Yasushi Iwasaki, M.D.^{1,2)}, Keiko Mori, M.D.²⁾, Masumi Ito, M.D.²⁾,Shinsui Tatsumi, M.D.¹⁾, Maya Mimuro, M.D.¹⁾ and Mari Yoshida, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University²⁾Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital

An 84-year-old Japanese woman with no family history of dementia visited our memory clinic complaining of memory disturbance. Neurological examination revealed no apparent motor abnormalities, focal cerebral signs, parkinsonism, or cerebellar dysfunction. Hasegawa's Dementia Scale-Revised (HDS-R) and Mini mental state examination (MMSE) scores were 24 and 23 points, respectively. MRI revealed left-side-dominant dilatation of the inferior horn of the lateral ventricle. Although egocentric behavior was remarkable, no disturbance of intelligence was apparent at the first examination, and she was diagnosed as having mild cognitive impairment. Her memory disturbance and disorientation gradually worsened. Atrophy of the cerebrum and dilatation of the lateral ventricle advanced gradually on MRI. Two years later, she required care to perform activities of daily living. HDS-R and MMSE scores had dropped to 13 and 18 points, respectively, and conversion to dementia was diagnosed. Ability to perform 3D cube-copying was well preserved. The patient died due to acute myocardial infarction at the age of 87. The clinical diagnosis was Alzheimer disease.

At autopsy, the brain weighed 1,250 g, and argyrophilic grains were widely observed in the limbic system, corresponding to Saito's stage III. Neuron loss, gliosis, spongiform change, and tissue rarefaction were recognized in the superficial layer of the parahippocampal gyrus. Ballooned neurons, pretangles, oligodendroglial coiled bodies, and neuropil threads were also observed. Neurofibrillary tangles and senile plaques, mainly consisting of diffuse plaque, were recognized as corresponding to Braak stage III and CERAD stage B, respectively. Neither Lewy nor Pick bodies were observed. Although mild phosphorylated TDP-43 immunoreactivity was observed, it was suspected to be due to secondary degeneration of tau deposition. The patient was diagnosed pathologically as having argyrophilic grain dementia.

The clinical findings of the present patient reveal important observations that help to clinically discriminate between various dementias such as Alzheimer disease and argyrophilic grain dementia.

(Clin Neurol 2012;52:660-665)

Key words: argyrophilic grain dementia, Alzheimer disease, dementia, psychiatric symptom, mild cognitive impairment
