

第 11 章 嗜銀顆粒性認知症

CQ 11-1

嗜銀顆粒病 argyrophilic grain disease (AGD) の頻度はどのようなものか

推奨

高齢者における AGD の頻度は約 5~9% と推定され、決してまれな疾患ではない。また、AGD は他の変性疾患に合併することが知られており、特に大脳皮質基底核変性症 cortico-basal degeneration (CBD) では高頻度の合併が報告されている。

2C

解説・エビデンス

AGD は、脳内の嗜銀性顆粒状構造物を病理学的特徴とする変性疾患である。嗜銀顆粒は 1987 年、Braak ら¹⁾ によって初めて報告された。当初認知症者の剖検脳で報告されたため、嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia あるいは dementia with grains) とも呼ばれるが、認知症を呈さない例もあることから、AGD と称されることが一般的である。AGD の頻度および認知症との関係についての研究は少ないが、認知症の有無を問わない連続剖検での AGD の頻度は、最も多数例の検討は、26~96 歳の 2,661 例を調べた Braak ら²⁾ の報告であり、5% (125/2,661) に AGD が認められ、AGD 148 例中の 32 例 (22%) に認知症がみられたとしている。そのほか、Tolnay ら³⁾ は、301 例の 65 歳を超える対象の連続剖検において、28 例 (9%)

表 1 | AGD の頻度

報告者, 年	AGD の頻度 (%)	AGD に占める認知症の頻度 (%)
Braak H ら, 1998 ²⁾	125/2,661 (5%)	33/148 (22%)
Tolnay M ら, 1997 ³⁾	28/301 (9%)	14/28 (50%)
Martinez-Lage P ら, 1997 ⁴⁾	17/300 (6%)	2/11 (18%)

表 2 | 認知症に占める AGD の頻度 (%)

報告者, 年	認知症に占める AGD の頻度 (%)
Braak H ら, 1989 ⁵⁾	10/80 (12.5%)
Itagaki S ら, 1989 ⁶⁾	1/33 (3%)
Togo T ら, 2002 ⁷⁾	15/304 (4.9%)

の AGD を見出し、そのうちの 14 例 (50%) に認知症がみられたことを報告した。また、Martinez-Lage と Munoz⁴⁾ は 300 例の 30 歳を超える対象の連続剖検において、17 例 (6%) の AGD を見出し、純粋な AGD のうち認知症がみられたのはわずか 2 例と報告した (表 1)。

認知症患者における AGD の頻度は、Braak ら⁵⁾ は 80 例中純粋な AGD は 10 例、Itagaki ら⁶⁾ は 33 例中 1 例と報告した。Togo ら⁷⁾ の 304 例の認知症者の連続剖検における免疫組織化学と Gallyas 染色を用いた検討では、4.9% に AGD が認められ、これらの平均年齢 81 歳であり、全例が 69 歳以上であった (表 2)。したがって、高齢者における AGD の頻度は約 5~9% と推定され、決してまれな疾患ではない。また、AGD は Alzheimer 病や Lewy 小体型認知症など他の変性疾患に合併することが知られている^{4,8)}。特に進行性核上性麻痺では 19%、大脳皮質基底核変性症では 41% と、高頻度の合併が報告されている⁹⁾。Tatsumi らは大脳皮質基底核変性症においては嗜銀顆粒が 100% に認められることを報告している¹⁰⁾。

文献

- 1) Braak H, Braak E. Argyrophilic grains : characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett.* 1987 ; 76(1) : 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(8-9) : 801-819.
- 3) Tolnay M, Spillantini MG, Goedert M, et al. Argyrophilic grain disease : widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta Neuropathol.* 1997 ; 93(5) : 477-484.
- 4) Martinez-Lage P, Munoz DG. Prevalence and disease associations of argyrophilic grains of Braak. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997 ; 56(2) : 157-164.
- 5) Braak H, Braak E. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1989 ; 15(1) : 13-26.
- 6) Itagaki S, McGeer PL, Akiyama H, et al. A case of adult-onset dementia with argyrophilic grains. *Ann Neurol.* 1989 ; 26(5) : 685-689.
- 7) Togo T, Cookson N, Dickson DW. Argyrophilic grain disease : neuropathology, frequency in a dementia brain bank and lack of relationship with apolipoprotein E. *Brain Pathol.* 2002 ; 12(1) : 45-52.
- 8) Iseki E, Togo T, Suzuki K, et al. Dementia with Lewy bodies from the perspective of tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2003 ; 105(3) : 265-270.
- 9) Togo T, Sahara N, Yen SH, et al. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002 ; 61(6) : 547-556.
- 10) Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, et al. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 ; 73(1) : 30-38.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 19 日 (金). 2015 年 8 月 25 日 (火)

#1 ((argyrophilic grain disease* OR ("argyrophilic grain" AND ("Dementia" [Mesh] OR dementia OR "Cognition Disorders" [Mesh] OR cognition disorder*)) AND ("Morbidity" [Mesh] OR morbidity [TI] OR prevalence [TI])) OR (argyrophilic grain* AND ("Dementia/pathology" [Mesh] OR "Nerve Degeneration/pathology" [Mesh]) AND ("Morbidity" [Mesh] OR morbidity OR prevalence OR incidence)) OR ("Dementia/pathology" [Mesh] AND argyrophilic grain disease* [TI]) OR (argyrophilic grain* [TI] AND "Dementia/pathology" [Majr])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 19 日 (金)

#1 (嗜銀顆粒性認知症/AL OR ((認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (嗜銀顆粒/AL OR 嗜銀性細胞/TH OR 嗜銀性細胞/AL))) AND (有病率 OR 罹病率 OR 罹患率 OR (SH = 疫学) OR 疫学/TH)

嗜銀顆粒性認知症の臨床的診断はどのようにして行うか

推奨

嗜銀顆粒性認知症の臨床的特徴は、①高齢発症、②記憶障害で発症するが、頑固、易怒性、被害妄想、性格変化、暴力行動などの行動・心理症状がみられ、③緩徐な進行、④コリンエステラーゼ阻害薬の効果は限定的、⑤左右差を伴う、迂回回を中心とする、側頭葉内側面前方の萎縮、⑥ volumetry における海馬傍回の萎縮の程度が Mini Mental State Examination (MMSE) に比して高い傾向、⑦機能画像では、左右差を伴う側頭葉内側面の低下、⑧脳脊髄液バイオマーカーでは、アミロイド β ($A\beta$) 42、タウやリン酸化タウは大部分が正常であることである。

2C

解説・エビデンス

齋藤、村山らによる、前方視的臨床縦断研究と後方視的病理横断研究を組み合わせた高齢者ブレインバンクプロジェクト (<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>) から、各種の知見が得られている。高齢者連続剖検例における嗜銀顆粒の進展様式の検討より、迂回回のみステージ1から、側頭葉内側面を後方および前方に進展するステージ2、前頭基底部、前帯状回に及ぶステージ3と、進展ステージが分類された。ステージ3例では、71%に認知症、21%に軽度認知障害、8%に何らかの精神症状が認められた。加齢とともに進展ステージが上昇する傾向がみられ、嗜銀顆粒は年齢依存性老化性変化であることが示唆された^{1,2)}。ステージ3の症例を抽出し、側頭葉内側面前方の形態画像における萎縮、機能画像における機能低下の左右差を検討した結果、病理学的には90.8%、CTやMRIの形態画像では42.6%、SPECTやPETの機能画像では全例に、左右差が認められた³⁾。

Alzheimer型認知症の診断支援ソフトであるVSRAD[®] (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) と剖検例との検討では、ZスコアがAlzheimer型認知症では平均2.1、嗜銀顆粒性認知症では平均4.1であり、平均罹病期間は前者で5.2年、後者で7.75年であった⁴⁾。剖検例からみた嗜銀顆粒性認知症の臨床徴候として、記憶障害のみならず⁵⁾、易怒性、頑固、嫉妬妄想などが報告されている⁶⁾。嗜銀顆粒性認知症では、脳脊髄液中のタウ、リン酸化タウは正常が大部分で、わずかにカットオフを超える高値を示す例が少数存在し、 $A\beta$ 42は正常であるが⁵⁾、ごく少数に低値を示す例が存在した⁴⁾。また、剖検確定例の病歴の後方視的検討では、コリンエステラーゼ阻害薬の継続的な効果があったと記載された症例は見出せなかった⁴⁾。以上の知見より、嗜銀顆粒性認知症の臨床的特徴は、上記「推奨」内の①～⑧があげられている。また、PIB-PETでは $A\beta$ の沈着を認めないことが多い。嗜銀顆粒性認知症は臨床・病理学的疾患概念であり、確定診断は剖検脳の病理学的検索によってなされるため、臨床的に確定診断する研究が進められている。

文献

- 1) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, et al. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. J Neuropathol Exp Neurol. 2002 ; 61(9) : 789-796.
- 2) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol. 2004 ; 63(9) : 911-918.
- 3) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, et al. Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2010 ; 69(7) : 737-744.
- 4) 足立 正, 齊藤祐子, 中島健二ら. 嗜銀顆粒性認知症の診断. Dementia Japan. 2014 ; 28(2) : 182-188.
- 5) Jicha GA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Argyrophilic grain disease in demented subjects presenting initially with amnesic mild cognitive impairment. J Neuropathol Exp Neurol. 2006 ; 65(6) : 602-609.
- 6) 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 ; 13(12) : 1083-1091.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 19 日(金), 2015 年 8 月 25 日(火)

#1 ((argyrophilic grain disease* AND ("Diagnosis" [Mesh] OR diagnosis [TI] OR diagnostic [TI])) OR ("argyrophilic grain" AND ("Dementia/diagnosis" [Mesh] OR (dementia AND (diagnosis OR diagnostic)) OR "Cognition Disorders/diagnosis" [Mesh] OR (cognition disorder* AND (diagnosis OR diagnostic)))) OR ("Dementia/diagnosis" [Majr] AND grain* [TI] AND argyrophilic grain*))

医中誌検索 : 2015 年 6 月 19 日(金)

#1 (嗜銀顆粒性認知症/AL OR ((認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (嗜銀顆粒/AL OR 嗜銀性細胞/TH OR 嗜銀性細胞/AL))) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI)

嗜銀顆粒性認知症の治療法はどのようなものか

推奨

嗜銀顆粒性認知症に特異的な治療法はない。実際には Alzheimer 型認知症に準じた治療が行われるが、本症ではコリンエステラーゼ阻害薬の効果は Alzheimer 型認知症や Lewy 小体型認知症ほどは期待できない。

2D

解説・エビデンス

嗜銀顆粒性認知症に特異的な治療法はなく、臨床的に本症が疑われた場合でも、Alzheimer 型認知症に準じた治療が行われる〔認知機能障害に対するコリンエステラーゼ阻害薬や認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に対する非定型抗精神病薬など〕。本症では Meynert 基底核のコリン作動性神経細胞の脱落は軽微であり¹⁾、コリンエステラーゼ阻害薬の効果は Alzheimer 型認知症や Lewy 小体型認知症ほどは期待できない。嗜銀顆粒性認知症が疑われた場合でも、Alzheimer 型認知症あるいはその合併の可能性を想定し、それに対する治療をしているのが現状である。

文献

- 1) Tolnay M, Schwietert M, Monsch AU, et al. Argyrophilic grain disease : distribution of grains in patients with and without dementia. Acta Neuropathol. 1997 ; 94(4) : 353-358.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 21 日(日), 2015 年 8 月 25 日(火)

#1 ((argyrophilic grain disease* AND (Therapy [Mesh] OR therapy [TI] OR therapeutic [TI] OR treatment [TI])) OR "argyrophilic grain" AND ("Dementia/therapy" [Mesh] OR (dementia AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) OR "Cognition Disorders/therapy" [Mesh] OR ("cognition disorder*" AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) OR (argyrophilic grain* AND (Therapy [Mesh] OR therapy [TI] OR therapeutic [TI] OR treatment [TI] OR "Dementia/therapy" [Mesh]))

医中誌検索 : 2015 年 6 月 21 日(日)

#1 (嗜銀顆粒性認知症/AL OR ((認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI) AND (嗜銀顆粒/AL OR 嗜銀性細胞/TH OR 嗜銀性細胞/AL))) AND ((SH = 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法, 看護, リハビリテーション, 予防) OR 治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI)