

# 超高齢で発症する認知機能障害の神経病理学的基盤に基づく研究

## — 百寿者を中心に —

東京都健康長寿医療センター 神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）  
研究部長 高尾 昌樹

### はじめに

高齢化社会が進む本邦で、認知症対策は国家レベルで検討されるべき問題である。諸外国を含め、90歳未満における認知症とその病理背景の研究は多くある<sup>1, 2)</sup>。しかし平均余命を超える90から100歳代の長寿者、ひいては100歳を超えるいわゆる百寿者に関する研究は稀である。百寿者における脳の背景病理を検討することは、今後の認知症対策だけでなく、高齢化社会における治療・介護の対策、方針を検討していく上で重要な視点であると考えられる。

本研究では、百寿者における脳内の病理所見を明らかにするために、アルツハイマー病などの老化過程でみられる病理所見に関しての神経病理学的検討を行った。

対象は、当センター高齢者ブレインバンクに登録され、神経病理学的検索が可能な7,200例の剖検例中、100歳以上で脳の剖検が施行された57例とした。神経病理学的検索では、大脳皮質、基底核、視床、扁桃核、海馬体、小脳、脳幹を含む部位で、HE、KB、ガリアス、及び免疫染色（アミロイドβ、リン酸化タウ、リン酸化αシヌクレイン）を用い、個々の症例の神経病理診断を確定した。同時に、加齢により出現すると考えられている、老人斑、神経原線維変化、レビー小体関連病理に関して、Braakおよび高齢者ブレインバンクのステージにより、病理学的変化の進展度を検討した<sup>3, 4)</sup>。

### 結 果

#### **全体の内訳：**

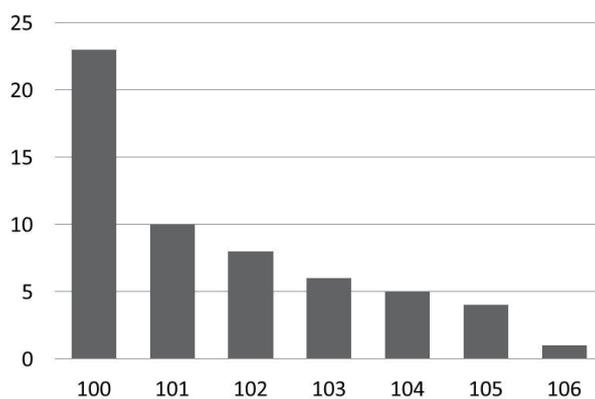
対象57例の剖検時の年齢は、平均101.5 ± 1.7歳（平均±標準偏差、100～106歳）であった。内訳を第1図に示す。103歳を超えると極端に症例数が減少することは明らかであった。

一方、剖検時の脳重量は、1095.6 ± 110.8グラムであり、最小が870グラム、最高が1,389グラムであった。第2図に、年齢と脳重の関連を示す。明らかな年齢と脳重との相関はみられず、百寿者でも脳重が保たれている傾向がある。

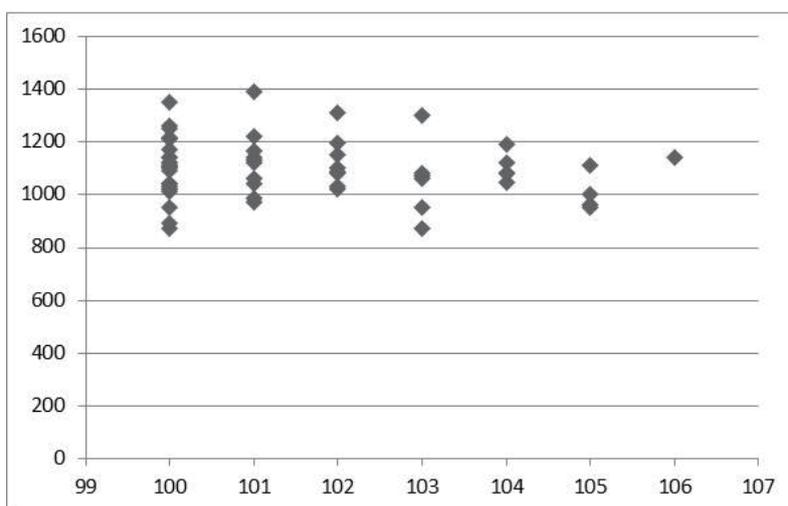
#### **神経病理学的診断の内訳（第3図）：**

特徴的な点は、アルツハイマー病の頻度は必ずしも高くなく、脳血管疾患、嗜銀顆粒性疾患、神経原線維変化優位型疾患の頻度が高いことである（第3図略語：AD アルツハイマー病、CVA 脳血管性疾患、DG 嗜銀顆粒性疾患、DLBN レビー小体病皮質型、NFTD 神経原線維変化優位型疾患（認知症）、BT 脳腫瘍）。

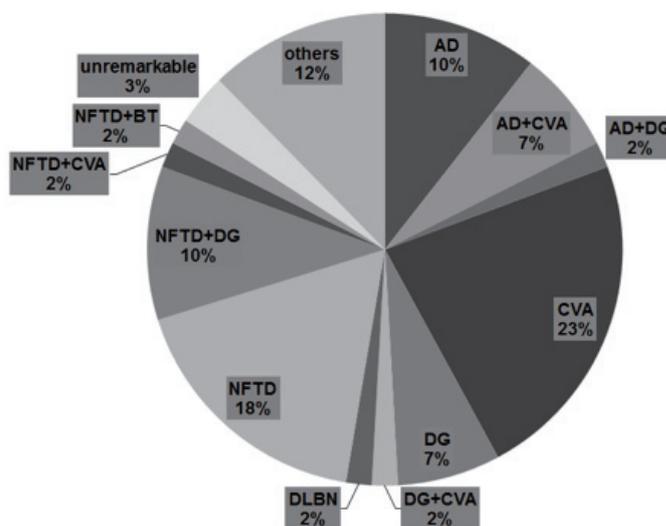
第1図：百寿者57例の剖検例の年齢内訳



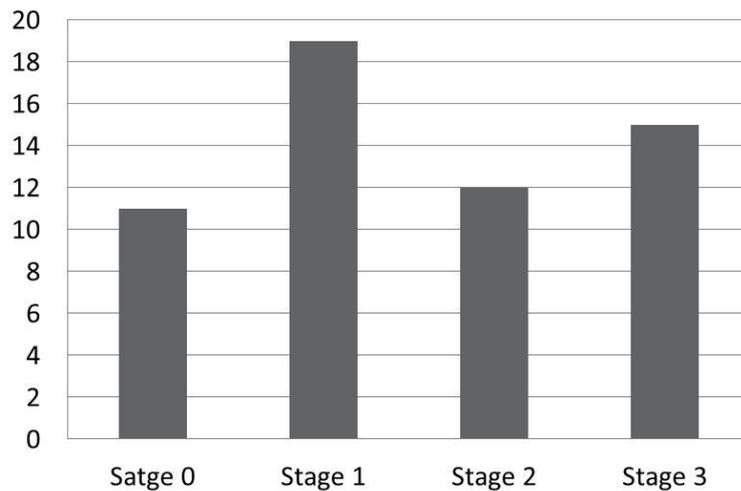
第2図：年齢と剖検時の脳重（グラム）



第3図：百寿者の神経病理診断の内訳（略語は本文参照）



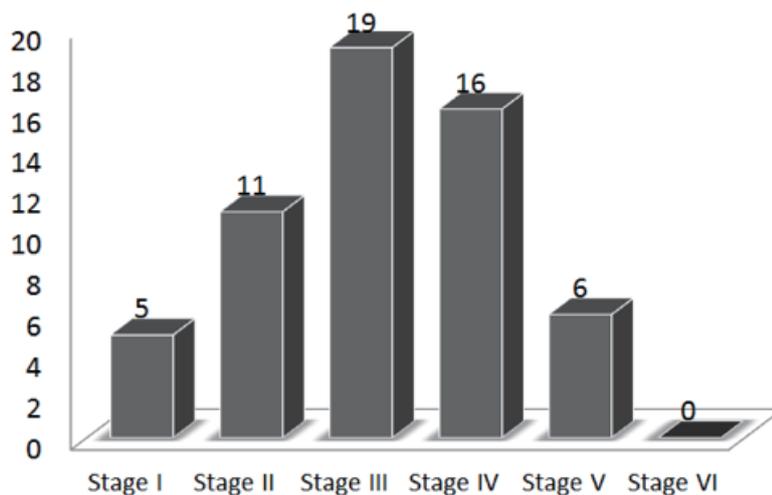
第4図：Braakによる老人斑の進展度別症例数



加齢に伴い出現する変性型病理所見の変化：

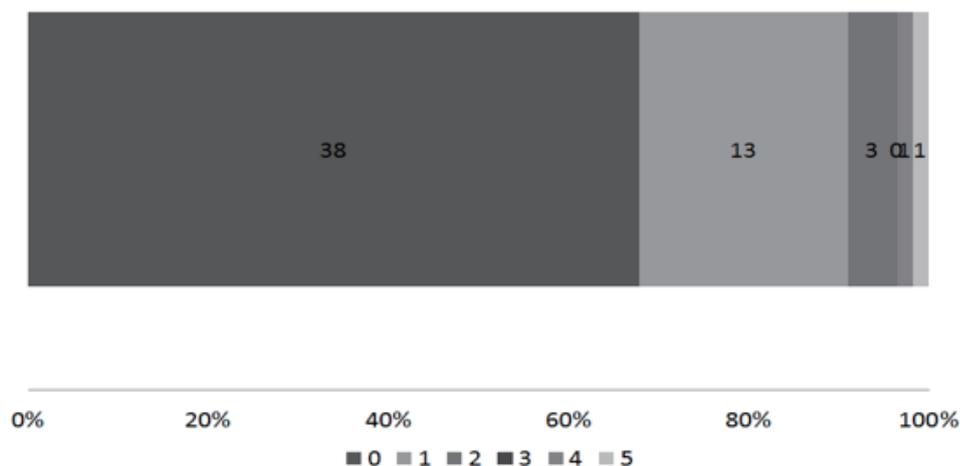
老人斑に関しては、アルツハイマー病などでみられるような、高度の進展を呈する症例（stage 3）は、全体の26%にとどまった。第4図で明らかなように、多くの症例はstage 0やstage 1といった軽度の変化に止まった。神経原線維変化の伸展に関しては（第5図）、stage IIIからstage IVにピークを有するパターンであった。現在の米国アルツハイマー病理診断基準では、神経原線維変化はStage Vあるいはstage VIであることが要求されており（第3図に示すアルツハイマー病はstage IVの一部を含む）、百寿者において、神経原線維変化の進展度が軽い。

第5図：Braakにより神経原線維変化の進展度分類と症例数



また、パーキンソン病やレビー小体型認知症との関連がある、レビー小体関連病理の進展ステージは、多くはステージ2以下の臨床的にはパーキンソン病を呈しないレベルであった（第6図）。

第6図：レビー小体関連病理の進展度（高齢者ブレインバンク方式）



## 考 察

今回の検討で明らかになった点は、以下の通りである。

- 1) 百寿者剖検脳において、脳重だけでみた場合にばらつきはあるものの、加齢とともに減少するとはいえない。人間の脳は、ある一定の年齢をすぎると（自験例の検討では75歳をすぎたところから）低下がはじまるが<sup>5)</sup>、超高齢者では年齢に伴い低下するものではない可能性が高い。
- 2) 神経病理学的診断では、アルツハイマー病のしめる頻度は必ずしも高くなく、むしろ脳血管疾患の頻度が高い。また、レビー小体病関連のパーキンソン病やレビー小体型認知症の頻度も低い。これは、通常の高齢者で経験する結果とは大きく異なる。実際、アルツハイマー病やレビー小体病関連では、日常生活動作が徐々に悪化するので、一旦発症すると超高齢まで生存することは、合併症の発症などから困難であると考えられる。一方、嗜銀顆粒性疾患や神経原線維変化優位型疾患の頻度が高い。これらの疾患は進行が緩徐であり、物忘れを主体とする症候が長期に継続するものの、比較的日常生活動作が保たれて生活できることが知られているが、そのことから、発症してもアルツハイマー病やレビー小体病関連が加わらなければ、比較的長期に生存できる可能性が示唆されるものである。
- 3) 老人斑や、神経原線維変化、あるいはレビー小体病関連病理の進展度も軽度であることは、2)とも関連するが、こういった病理変化が超高齢者で軽いというよりも、むしろ何らかの理由で、病変が軽いために、認知症などを発症せず、日常生活動作が保たれ長期生存が可能なのかもしれない。
- 4) 以上から、今後、百寿者の検討を積み重ねることで、高齢者における認知症を含めた病態メカニズムの解明や、超高齢化社会における対策を確立していく上での一助になると考えられる。

## 要 約

高齢化社会が進む本邦において、国家レベルで検討されるべき認知症対策の流れの中で、いわゆる百寿者の神経病理学的所見に関して、東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクに登録され、神経病理学的検索が可能な100歳以上57例で検討した。神経病理学的検索では、大脳皮質、基底核、視床、扁桃核、海馬体、小脳、脳幹を含む部位で、HE、KB、ガリアス、及び免疫染色(アミロイド $\beta$ 、リン酸化タウ、リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン)を用い、個々の症例の神経病理診断を確定した。同時に、加齢により出現すると考えられている、老人斑、神経原線維変化、レビー小体関連病理に関して、Braakおよび高齢者ブレインバンクのステージにより、病理学的変化の進展度を検討した。剖検時の脳重量は、 $1095.6 \pm 110.8$ グラムであり、明らかな年齢と脳重との相関はみられず、百寿者では脳重が保たれている傾向があった。神経病理学的診断の内訳は、アルツハイマー病の頻度は必ずしも高くなく、脳血管疾患、嗜銀顆粒性疾患、神経原線維変化優位型疾患の頻度が高かった。老人斑の進展度もstage 0や1が多く、神経原線維変化の進展度もstage IIIとIVの中等度が多かった。また、レビー小体病関連病理の進展度も軽度で臨床的にパーキンソン病やレビー小体型認知症を発症する程度のもは少なかった。超高齢者では、こういった加齢変化に伴う病理所見が軽いこと、すなわち変性型の認知症を発病する頻度が少なく、日常生活動作が保たれ長期生存が可能であると考えられる。今後も百寿者の検討を積み重ねることは、多くの人が健康な長寿生活を営むためにも重要である。

## 文 献

1. Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Santacruz KS, Jicha GA, et al. "End-stage" neurofibrillary tangle pathology in preclinical Alzheimer's disease: fact or fiction?: *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 25:445-453, 2011
2. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y, Abner EL, Jicha GA, et al. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features: *Brain* 134:1506-1518, 2011
3. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry: *Acta Neuropathol* 112:389-404, 2006
4. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes: *Acta Neuropathol* 82:239-259, 1991
5. 高尾昌樹、村山繁雄。高齢者の脳: *老年精神医学雑誌* 24:26-34, 2013