

# 11年間の神経内科剖検例の解析 —神経変性疾患に注目して—

藤井直樹<sup>†</sup> 渡邊暁博 荒畑 創 河野祐治 笹ヶ迫直一 岩城 徹\*

IRYO Vol. 71 No. 5 (199–203) 2017

## 要 旨

国立病院機構大牟田病院神経内科では九州大学神経病理学分野と連携して病理解剖を積極的に行い、死因の特定と精度の高い診断に努めている。今回、過去11年間の剖検例を神経変性疾患に注目して集計し、検討した。期間中死亡退院した神経変性疾患の患者数は208例で、うち68例で全身解剖を行った（剖検率32.7%）。神経変性疾患では33.8%の症例で複数の神経変性疾患が認められ、重複脳病理を呈す割合の高い疾患はパーキンソン病（Parkinson disease: PD）（合併率66.7%）と進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy: PSP）（同36.4%）であった。一方、剖検によって明らかになった合併疾患としてはアルツハイマー病（Alzheimer disease: AD）が多かった（65.2%）。AD病理を合併する神経変性疾患群は、平均発症年齢が通常のADのそれより若く、罹病期間が単独病理群より長いという特徴があった。AD病理合併が単なる偶発ではなく、PD、PSP、多系統萎縮症、レビー小体型認知症などの神経変性疾患において変性機序の進展の中で、AD病理やタウオパチー（→204pを参照）を誘導ないし増悪させる機序の存在が想定される。誤診に関しては、生前の臨床診断がPDであった14例のうち5例（35.7%）が誤診で、病理解剖によって初めて原因疾患が特定された。他施設からも同様の報告があり、PDの臨床診断の精度が必ずしも高くないことから、より精度の高い診断方法の導入が求められる。それ以外の変性疾患では、一部の例外を除き、生前の臨床診断が正しかった。今後増えると予想される高齢者における神経変性疾患の診療において、臨床経過中に他の変性疾患が併発してくる頻度がまれではないことに留意が必要であり、病理解剖による臨床病理検討会を行う意義を強調しておきたい。

キーワード 神経変性疾患, 剖検, 重複脳病理, タウオパチー

## はじめに

国立病院機構大牟田病院神経内科（当科）の診療

は、旧国立病院機構筑後病院と統合された2004年11月から開始された。当科の病床数は200床（2010年9月からは180床）、また常勤医師数は6–8名（う

国立病院機構大牟田病院 神経内科 \*九州大学大学院医学研究院 神経病理学分野 †医師  
著者連絡先：藤井直樹 国立病院機構大牟田病院神経内科 〒837-0911 福岡県大牟田市橋1044-1  
e-mail : fujii-n@oomuta-h.com

（平成28年10月24日受付，平成29年2月10日受理）

Report on an 11-year Analysis of Neurology Autopsy Cases : Focusing on Neurodegenerative Diseases

Naoki Fujii, Akihiro Watanabe, Hajime Arahata, Yuuji Kawano, Naokazu Sasagasako and Toru Iwaki\*, NHO Omuta National Hospital, \*Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

（Received Oct. 24, 2016, Accepted Feb. 10, 2017）

Key Words : neurodegenerative disease, autopsy, mixed brain pathology, tauopathy

表1 疾患別の死亡退院患者数と剖検症例数（2004年11月～2015年12月）

	病名	死亡退院患者数 (生前診断の主病名による)	剖検症例数 (病理診断の主病名による)
神経変性疾患	運動ニューロン疾患	70	27
	パーキンソン病	58	9
	多系統萎縮症	30	10
	進行性核上性麻痺	20	11
	脊髄小脳変性症	11	3
	レビー小体型認知症	9	4
	大脳皮質基底核変性症	7	2
	アルツハイマー病	3	2
	その他 (ハンチントン病, 前頭側頭型認知症)	2	0
	非神経変性疾患	筋ジストロフィー	59
プリオン病		14	2
スモン		5	0
HAM*		5	0
脳梗塞		5	3
多発性硬化症		2	0
CIDP**		2	0
その他		16	8
計		318	88

\*HAM: HTLV-1-associated myelopathy

\*\*CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

ち神経学会専門医が5-6名)である。対象とする主な疾患は神経難病(主に神経変性疾患)および筋ジストロフィーである。入院患者の長期療養も可とし、死亡退院する患者も多くいた。入院患者の死亡時には遺族に病理解剖の意義を説明し、積極的に剖検をさせていただく方針をとっている。神経疾患の剖検は、九州大学神経病理学分野から病理医2名が当院に来院し、臨床検査技師1名の補助を受けて可及的速やかに院内で解剖を行った。解剖後半年から1年以内に当院で臨床病理検討会(CPC→205pを参照)を開催した。病理診断は各疾患の標準的な病理診断基準を用いた。

2004年11月から2015年12月までの間に剖検を行った症例についてまとめ、主として神経変性疾患に注目して解析を加えたので報告する。

本研究施行にあたり国立病院機構大牟田病院倫理審査委員会の承認を得た(承認番号28-19)。

### 死亡退院患者数と剖検症例数

2004年11月から2015年末までの11年2カ月の間当科を死亡退院した患者数は総計318名で、そのうち神経変性疾患の患者が208名であった。またこの間

の剖検症例総数は88例であり、剖検率は27.7%であった。神経変性疾患症例の剖検総数は68例であり、神経変性疾患に限れば剖検率は32.7%であった。神経変性疾患剖検例68例の死亡時年齢分布は53-91歳、死亡時平均年齢は73.4歳であった。男性35名、女性33名であった。

### 神経変性疾患の疾患別解析

表1は当科の死亡退院患者数と剖検症例数を疾患別にまとめたものである。神経変性疾患のうちで死亡患者数が多かったのは、運動ニューロン疾患(motor neuron disease: MND)、パーキンソン病(Parkinson disease: PD)、多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)であった。また剖検症例数が多かったのもこれら4疾患であった。

表2は神経変性疾患剖検全68例について、疾患(病理主病名)別に症例数、死亡時年齢の分布と平均年齢、平均罹病期間をまとめたものである。MNDとレビー小体型認知症(dementia with Lewy body: DLB)で罹病期間が短かった。

表2 神経変性疾患剖検例（全68例）における主病名別の症例数，死亡時年齢，罹病期間

病理診断（主病名）	症例数 （男性：女性）	死亡時年齢 の分布（歳）	平均死亡時年齢 （歳）	平均罹病期間 （年）
運動ニューロン疾患				
人工呼吸器使用あり	10*（6：4）	53—81	69.9±11.0	5.9±2.0
人工呼吸器使用なし	17（7：10）	58—86	72.2±8.9	3.2±3.3
進行性核上性麻痺	11（7：4）	59—91	76.5±11.2	10.4±5.7 呼吸器使用の1例除く
多系統萎縮症	10（5：5）	54—85	70.6±10.8	9.3±6.3 呼吸器使用の1例除く
パーキンソン病	9（3：6）	73—91	79.8±6.0	16.1±7.7 呼吸器使用の1例除く （3例は腫瘍死）
レビー小体型認知症	4（3：1）	77—88	82.5±4.7	6.5±5.9
脊髄小脳変性症	3（2：1）	53—76	68.0	25.0
大脳皮質基底核変性症	2（0：2）	59—67	63.0	6.5
アルツハイマー病	2（2：0）	59—83	71.0	7.5

\*鼻マスク式人工呼吸器使用：3例，気管切開＋人工呼吸器使用：7例

### 重複脳病理

神経病理学的に中枢神経系内に重複脳病理を呈する症例が予想より多い頻度でみられたため，重複脳病理に関して解析を行った。表3は神経変性疾患剖検例（全68例）において病理主病名別に単独病理であった症例と重複脳病理を呈していた症例の数を示したものである。全68例のうち，単独病理であった症例は45例，一方重複脳病理を呈した症例は23例であり，「重複脳病理あり」の割合は33.8%であった。地域高齢住民の連続剖検コホート研究における中枢神経病理を検討した報告では，対象とした141例中32%で重複脳病理を呈したとされ<sup>1)</sup>，当科での33.8%と近似している。重複脳病理の頻度の高い疾患はPDであり，9例のうち6例（66.7%）で重複脳病理があった。MNDとMSAではその頻度は，各々25.9%，20.0%と低かった。PSPは11例中4例（36.4%）で重複脳病理を認めた。

一方，重複合併する脳病理としては，アルツハイマー病（Alzheimer disease：AD）が15例（65.2%）と圧倒的に多かった。その他は多発性脳梗塞4例，PSP3例，MND1例，嗜銀顆粒性認知症1例，タウオパチー1例などであり，ADとあわせるとタウオパチーの合併が重複脳病理を呈する症例の87.0%を占めた。さらにAD病理を合併する症例の臨床的特徴を検討した。単独病理症例とAD病理合併

症例の発症時年齢と罹病期間を比較すると，発症時平均年齢は，単独病理症例群で65.2±11.1歳，AD病理合併症例群で67.0±10.5歳と両者に有意差はなかった（スチューデントのt検定）。一方，平均罹病期間は，単独病理症例群（7.2±6.4年）とAD以外の病理を合併した症例群（9.8±10.5年）の間に有意差はなかったが，AD病理合併症例群（12.9±8.1年）は単独病理症例群に比し有意に罹病期間が長かった（スチューデントのt検定，p値0.012）。以上より今回のわれわれのデータから，神経変性疾患はタウオパチーことにAD病理を合併しやすく，さらにこのような症例の発症年齢が，これまでの報告でAD自体の平均発症年齢が70代後半である<sup>2)3)</sup>のに対して，かなり若いことが注目される。このことはAD病理合併が単なる偶発ではなく，PD，PSP，MSA，DLBなどの神経変性疾患において変性機序の進展の中でAD病理やタウオパチーの発生を誘導した可能性が示唆される。

### 生前の臨床診断と 病理診断（主病名）との一致・不一致

表4は生前の臨床診断に対して病理診断（主病名）がどのようなものであったかを示したものである。PDとして生前臨床診断を受けた14例の患者のうち病理診断もPDであった患者は9例にとどま

表3 神経変性疾患剖検例（全68例）における単独病理と重複病理の主病名別症例数

病理診断（主病名）	症例数	単独または合併病理	症例数
運動ニューロン疾患	27	単独病理	20
		+AD（アルツハイマー病）	5
		+嗜銀顆粒性認知症	1
		+PSP（進行性核上性麻痺）+AD	1
進行性核上性麻痺	11	単独病理	7
		+AD	3
		+多発性脳梗塞	1
多系統萎縮症	10	単独病理	8
		+タウオパチー	1
		+AD+多発性脳梗塞	1
パーキンソン病	9	単独病理	3
		+AD	4
		+多発性脳梗塞	1
		+PSP	1
レビー小体型認知症	4	単独病理	3
		+AD	1
脊髄小脳変性症	3	単独病理	2
		+多発性脳梗塞	1
大脳皮質基底核変性症	2	単独病理	1
		+PSP	1
アルツハイマー病	2	単独病理	1
		+MND（運動ニューロン疾患）	1

表4 生前の臨床診断と病理診断（主病名）との一致・不一致

生前臨床診断		病理診断（主病名）	
運動ニューロン疾患	27例	運動ニューロン疾患	27例
パーキンソン病	14例	パーキンソン病	9例
		進行性核上性麻痺	3例
		多系統萎縮症	2例
		進行性核上性麻痺	8例
多系統萎縮症	8例	多系統萎縮症	8例
レビー小体型認知症	4例	レビー小体型認知症	4例
脊髄小脳変性症	3例	脊髄小脳変性症	3例
大脳皮質基底核変性症	3例	大脳皮質基底核変性症	2例
		アルツハイマー病	1例
アルツハイマー病	1例	アルツハイマー病	1例

り、3例がPSP、2例がMSAの病理診断であった。すなわち生前の臨床診断PDの35.7%は誤診であった。他施設からも同様な報告<sup>4)</sup>があり、PDの臨床診断の精度が必ずしも高くないことから、より精度の高い診断方法の導入が求められる。生前診断が大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration:

CBD)であった3例のうち2例は病理学的にも4リピータウの蓄積によるCBDと確認されたが、1例は病理所見がADであり、corticobasal syndromeを呈した比較的稀有な症例であった<sup>5)</sup>。他の変性疾患MND、PSP、MSA、DLB、脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration: SCD）、ADに関しては

全例で臨床診断と病理診断が一致していた。

---

### 終わりに

---

画像検査や遺伝学的検査等に近年長足の進歩はみられるものの、神経変性疾患の診断におけるゴールドスタンダードは依然病理である。精度の高いバイオマーカーが供用されるまでは、神経変性疾患の正しい診断、治療さらには治験、を適切に行うためには病理学的検討に基づく知見の集積が欠かせない。今後ますます増加する高齢者の神経変性疾患の分野での剖検の重要性は大きいものと考えられる。

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし。

---

### 【文献】

- 1) Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007 ; 69 : 2197-204.
- 2) 吉田伸夫, 磯野 浩, 鈴木由貴ほか. アルツハイマー病の経過に影響を及ぼす諸要因の検討. *老年精医誌* 2003 ; 14 : 643-44.
- 3) 田中 晋, 田中政春. アルツハイマー型認知症の生命予後についての調査. *老年精医誌* 2010 ; 21 (増刊号Ⅱ) : 203.
- 4) Horvath J, Burkhard PR, Bouras C et al. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. *Brain Pathol* 2013 ; 23 : 28-33.
- 5) 藤井直樹, 若宮富浩, 渡邊暁博ほか. Corticobasal syndrome を呈した若年性アルツハイマー病の1剖検例. *臨神経* 2013 ; 53 : 814-20.