



# 75歳以降の後期高齢者で発症した認知症3例の臨床診断と神経病理学的診断との対比検討

泉 雅之<sup>1,2)</sup>, 吉田 眞理<sup>3)</sup>, 三室 マヤ<sup>4)</sup>, 岩崎 靖<sup>3)</sup>,  
道勇 学<sup>1)</sup>

## 要 旨

75歳以降の後期高齢者で発症した認知症3例を検討した。症例1: ① 臨床診断はアルツハイマー病(AD)と脳血管障害, ② 神経病理学的診断はADと脳梗塞・出血, 症例2: ① はAD, ② はレビー小体型認知症とAD, 症例3: ① は血管性認知症, ② はADと脳アミロイドアンギオパチーであった。3症例とも臨床診断と神経病理学的診断の乖離がみられ, 臨床診断の確度向上には神経病理学的診断との対比検討は非常に重要である。

Comparison between clinical and neuropathological diagnoses in three cases of senile dementia with onset in the elderly aged  $\geq 75$  years

Masayuki Izumi<sup>1)2)</sup>, Mari Yoshida<sup>3)</sup>, Maya Mimuro<sup>4)</sup>, Yasushi Iwasaki<sup>3)</sup>, Manabu Doyu<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 愛知医科大学医学部内科学講座神経内科 [〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1]

Department of Neurology, Aichi Medical University [1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan]

<sup>2)</sup> 愛知医科大学看護学部 [〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1]

College of Nursing, Aichi Medical University [1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan]

<sup>3)</sup> 愛知医科大学加齢医科学研究所 [〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1]

Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University [1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan]

<sup>4)</sup> 三重大学医学部附属病院病理診断科 [〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174]

Department of Diagnostic Pathology, Mie University Hospital [2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan]

Key words: アルツハイマー病, レビー小体型認知症, 血管性認知症, 脳アミロイドアンギオパチー, 後期高齢者

## 1. はじめに

全世界において認知症高齢者は増加傾向であり, 認知症の診療はますます重要性を帯びている。わが国においても1990年代後半より血管性認知症(VaD)に比べアルツハイマー病(AD)が増加しており, 特に80歳以上の年代での増加が目立つ。また, 2010年代前半の65歳以上の高齢者の認知症有病率は約15%と推定されている(日本神経学会「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会, 2017)。さらに, 2025年には団塊の世代がすべて後期高齢者となるいわゆる「2025年問題」はすぐ目前に迫っている。

当大学病院で認知症と臨床診断された高齢者の症例は数多くあるが, その後も経過を観察して剖検による神経病理学的診断まで行い最終診断に至った症例は, 残念ながら極めて少ないのが現状であり貴重である。2011年1月から2020年12月までの過去10年間に経験した200例を超える高齢者の認知症患者のうち, 特に75歳以降の後期高齢者で発症した認知症患者に注目してみても, 筆頭著者が剖検まで経過を追跡できた症例はわずかに3例であった。

今回、この3例について生前の臨床診断と剖検による神経病理学的診断とを対比検討したので報告する。倫理的配慮として、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を受けた（承認番号 2021-159）。

## 2. 症例提示

### 症例 1 死亡時 87 歳女性

【既往歴】 虫垂炎手術（30 歳代）、胆石症手術（34 歳）、高血圧症（34 歳～）、右顔面神経麻痺（48 歳）、右尿管結石の碎石術（51 歳）、左視床出血（53 歳）、脳幹梗塞（60 歳：橋右側、61 歳：中脳右側、76 歳：橋左側）、糖尿病（75 歳～）、右大腿骨転子部骨折（77 歳）、両白内障手術（79 歳）。

【臨床経過】 53 歳時に左視床出血（右半身の感

覚低下、軽度の右半身麻痺あり。言語障害は認めず）をきたしてから当院にて継続治療されており、60 歳と 61 歳、さらに 76 歳時に脳幹梗塞の発症があるも、軽度の構音障害が加わった程度で杖を使用して歩行するようになった以外は日常生活動作には支障のない状態であった。しかし、77 歳時に転倒による右大腿骨転子部骨折の手術後は、四点杖を使用して短距離の歩行しかできなくなっており、当院外来には車椅子に座って受診されていた。

79 歳頃より意思の伝達、記憶、理解などが時々不確実であると家族からの訴えがあり、この時の改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）（加藤ら、1991）は、年齢 0/1 点、日付の見当識 1/4 点、場所の見当識 2/2 点、3 つの言葉の記銘 3/3 点、計算 1/2 点、数字の逆唱 1/2 点、3 つの言葉の遅延再

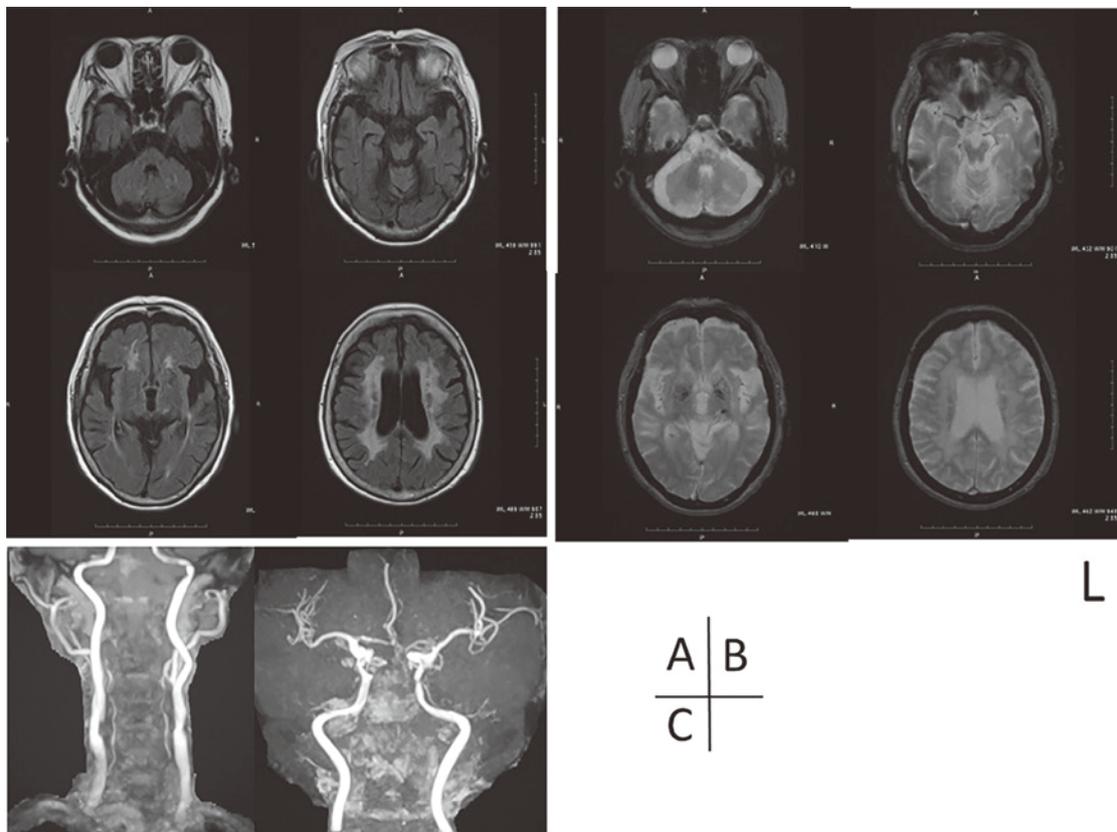


Fig. 1A. Case1 : Brain magnetic resonance (MR) imaging at 86 years of age showed brain atrophy (especially brainstem and cerebellar atrophy), white matter hyperintensities, an old left thalamic hemorrhage and multiple brainstem infarctions (A: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image, B: T2 star-weighted image). MR angiography showed poor images of bilateral vertebral arteries and basilar artery (C).

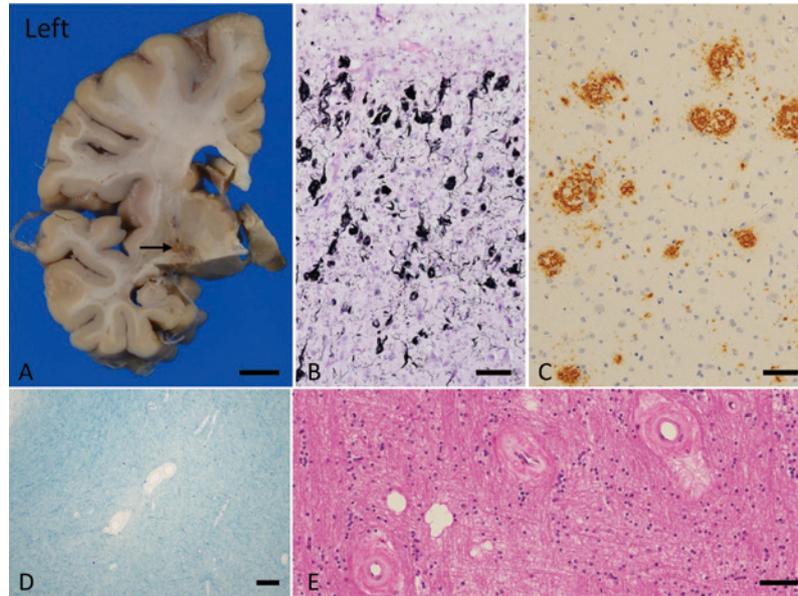


Fig. 1B. Case 1 : Macroscopic and microscopic findings of the brain. Diffuse cortical and hippocampal atrophy, and an old thalamic hemorrhage (arrow) in the left coronal section (A). Numerous neurofibrillary tangles and neuropil threads (B), and senile plaques (C). Myelin pallor of periventricular white matter (D) and arteriolosclerosis (E). Gallyas-Braak silver staining (B), immunostaining for anti-amyloid  $\beta$  antibody (C), Klüver-Barrera staining (D), HE staining (E). Scar bars : 1 cm (A), 50  $\mu$ m (B, C, E), and 200  $\mu$ m (D).

生 3/6 点, 5 つの物品記銘 4/5 点, 野菜の名前 0/5 点の合計 15 点であった。右半身の感覚低下や麻痺は軽度であり, パーキンソニズムは認められず, 構音障害も軽度のままであった。歩行器を使ってゆっくりと歩くことは可能であったが, 日常生活動作は右大腿骨転子部骨折術後の影響で介護を必要とすることが多く, 介護保険では要介護 2 であった。2 年後の 81 歳時の HDS-R 再検査では, 年齢 1/1 点, 日付の見当識 1/4 点, 場所の見当識 2/2 点, 3 つの言葉の記銘 3/3 点, 計算 0/2 点, 数字の逆唱 1/2 点, 3 つの言葉の遅延再生 6/6 点, 5 つの物品記銘 4/5 点, 野菜の名前 0/5 点の合計 18 点と明らかな進行はみられずむしろやや改善傾向であった。その他の神経学的所見は 79 歳時とほぼ不変であった。しかし, 82 歳時には同じことを何度も言ったり, 会話の中に主語が出てこなかったり, 日時・曜日の間違いや予定の間違いが目立つようになり, HDS-R は, 年齢 1/1 点, 日付の見当識 0/4 点, 場所の見当識 2/2 点, 3 つの言葉の記銘 2/3 点, 計算 0/2 点, 数字の逆唱

1/2 点, 3 つの言葉の遅延再生 3/6 点, 5 つの物品記銘 3/5 点, 野菜の名前 0/5 点の合計 12 点と低下したため, AD の臨床診断のもと, リバスタチンのパッチ製剤の貼付を開始した。その他の神経学的所見は 81 歳時とほぼ不変であったが, 尿失禁がみられるようになり紙おむつをするようになっていた。83 歳時に左踵の骨折, その後は, テレビのリモコンが使えなくなり, お金に対する執着も顕在化し, 歩行は歩行器で 5~10 m くらいしかできない状態となった。85 歳時にはパッチを正確な位置に貼れなくなるようになったため, メマンチンを追加投与した。HDS-R の再検査は未施行であったが, Functional Assessment Staging (Reisberg et al., 1984) は 6 と高度の認知機能低下の状態であった。86 歳時, 気管支炎に罹患後は寝たきりの全介助状態となり, 特別養護老人ホームへ入所した。87 歳時, トイレで排便後に車いすに移した時に急に意識消失あり, 蘇生術をされながら当院へ救急搬送されるも治療の甲斐なく急性循環不全にて死亡された。

Table 1. Summary of the three cases

	Case 1	Case 2	Case 3
Age at death, sex	87 y.o., female	84 y.o., male	83 y.o., female
Period of dementia	8 years	4 years	5 years
Cause of death	Loss of consciousness, Sudden death	Dehydration, Myocardial infarction	Pneumonia, Loss of consciousness
Clinical diagnosis	Alzheimer's disease Cerebrovascular disease	Alzheimer's disease	Vascular dementia
VSRAD Z score (Examined age)	1.32 (86 y.o.)	Not examined	Not examined
Neuropathological diagnosis	1) Alzheimer's disease 2) Left old thalamic hemorrhage, Multiple lacunar infarction, Arteriolosclerosis, Arteriosclerosis	1) Dementia with Lewy bodies : diffuse neocortical form, moderate neuronal loss of the substantia nigra 2) Alzheimer's disease	1) Alzheimer's disease 2) CAA*4
Brain weight	910 g	1,400 g	1,030 g
NFT*1	Braak stage III AT8 stage IV	Braak stage IV AT8 stage IV	Braak stage IV AT8 stage IV
SP*2	CERAD B Braak B Thal phase 3	CERAD C Braak C Thal phase 4	CERAD B Braak C Thal phase 5
NIA-AA AD neuropathologic change*3	Intermediate	Intermediate	Intermediate
CAA*4	None	None	Type 2 phenotype
Cerebrovascular disease	Left old thalamic hemorrhage Multiple lacunar infarction (left caudate head, left putamen, thalamus, pons, right cerebellum) Arteriolosclerosis Arteriosclerosis	Cerebellar infarction Unruptured aneurysm	New left parieto-occipital subcortical hemorrhage Arteriosclerosis Multiple small infarction and micro bleedings
Other findings	Lewy body pathology (-) Argyrophilic grain (-) TDP-43 pathology (-)	Argyrophilic grain (-) TDP-43 pathology (+)	Lewy body pathology (-) Argyrophilic grain (-) TDP-43 pathology (-)

\*1 NFT : Neurofibrillary tangle (Braak et al., 1991 ; Braak et al., 2006)  
 \*2 SP : Senile plaque (Mirra et al., 1991 ; Braak et al., 1991 ; Thal et al., 2002)  
 \*3 Montine et al., 2012  
 \*4 CAA : Cerebral amyloid angiopathy (Allen et al., 2014)

【画像検査】 頭部 MRI (86 歳時) : FLAIR 画像では全体に脳萎縮, 特に脳幹小脳部の萎縮が目立ち, 53 歳時の左視床出血や 60 歳, 61 歳, 76 歳時の脳幹梗塞陳旧巣の異常信号に加え, 大脳白質の高信号も認められた. T2\* 画像では左視床 (外側) に低信号を認めた. VSRAD (Hirata et al., 2005) の Z score は 1.32 (関心領域内の萎縮がやや見られる) であった. MRA では全体的に動脈硬化が強く, 両側椎骨動脈と脳底動脈は描出が不良であり, 両側後大脳動脈は内頸動脈から後交通動脈を介して描出されてい

た (Figure 1A).

脳血流 SPECT (<sup>99m</sup>Tc-ECD, 85 歳時) : 前頭葉を中心に血流低下を認めた.

【認知症に関する臨床診断】 AD と脳血管障害であり, 2011 年の米国国立老化研究所 National Institute on Aging (NIA) とアルツハイマー協会 Alzheimer's Association (AA) (NIA-AA) による AD の診断ガイドライン (McKhann GM et al., 2011) からは, 脳血管障害の既往もあるので Possible AD dementia の Etiologically mixed presentation に該当すると考え

られた。

【神経病理学的診断（最終診断）】 生前の臨床診断のADの病理変化に加え、陳旧性の左視床出血、左尾状核、被殻、橋底部、右後下小脳動脈領域の多発性ラクナ梗塞、軽度の大脳白質の細動脈硬化と脳室周囲白質の髄鞘淡明化、主幹動脈の粥状硬化を認め、血管性病変の合併を認めた（Figure 1B, Table 1）。

### 症例2 死亡時84歳男性

【既往歴】 高血圧症（71歳頃～）、多発性脳梗塞（72歳）、左房粘液腫手術（72歳）。

【臨床経過】 80歳頃より物忘れ（主にエピソード記憶障害）がみられ当院に紹介があり、左聴力低下を認めたが日常生活動作は自立し、道具が使えなくなるなどの実行機能障害や歩行障害もなく礼節は保たれていた。HDS-Rは未施行であった。幻覚やパーキンソン症候、レム期睡眠行動異常症、嗅覚障害、便秘はみられなかった。臨床的にADと診断し、ドネペジル投与を開始するも83歳時のHDS-Rは8点（詳細不明）と高度に低下していたため、メマンチンを追加投与した。84歳時、脱水症にて当院に入院、引き続き心筋梗塞を発症し、治療の甲斐なく死亡された。

【画像検査】 頭部MRI（84歳時）：両側側脳室下角の開大と扁桃核の萎縮をはじめとした脳萎縮が認められ、内側側頭部は左優位に萎縮が認められた。

また小脳半球を中心に多発性脳梗塞を示唆する異常信号が散在していた。VSRADによる計測は未施行であった（Figure 2A）。

脳血流SPECT（<sup>123</sup>I-IMP, 80歳時）：前頭葉を中心に血流低下を認めたが、後頭葉の血流低下は認められなかった。

【認知症に関する臨床診断】 ADであり、NIA-AAによるADの診断ガイドライン（McKhann GM et al., 2011）からは、脳血管障害の既往もあるので症例1と同様にPossible AD dementiaのEtiologically mixed presentationに該当すると考えられた。

【神経病理学的診断（最終診断）】 レビー小体型認知症（DLB）のdiffuse neocortical formであり（McKeith et al., 2017）、ADの合併が認められた。嗅球にもレビー小体が発見し、黒質・青斑核・迷走神経背側核の細胞脱落とグリオシス、レビー小体の出現がみられ、黒質の細胞脱落は中等度であった。心臓交感神経の脱落を認め、副腎周囲の自律神経線維、食道Auerbachの神経叢、膀胱の自律神経線維にも $\alpha$ -synuclein陽性像を確認した。その他に小脳梗塞、未破裂動脈瘤を認めた（Figure 2B, Table 1）。

### 症例3 死亡時83歳女性

【既往歴】 特記事項なし。

【臨床経過】 78歳時に右手の脱力を発症し、当院で左頭頂葉の脳梗塞と診断された。同時期より物

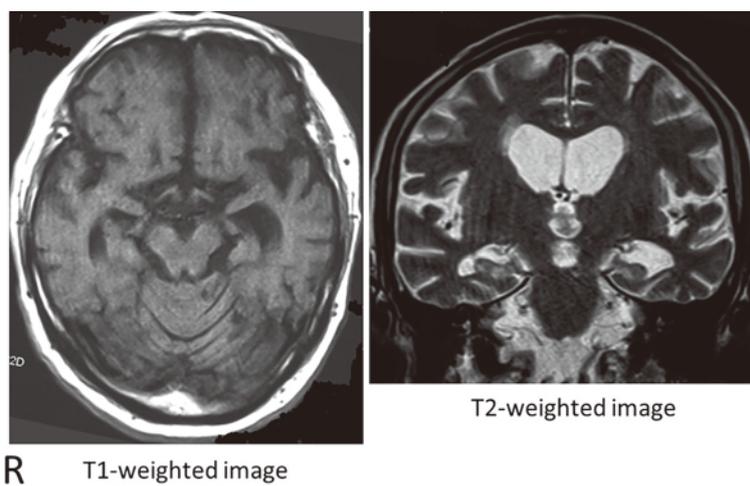


Fig. 2A. Case 2: Brain magnetic resonance imaging at 84 years of age showed multiple cerebellar infarctions and brain atrophy, especially left mesiotemporal atrophy.

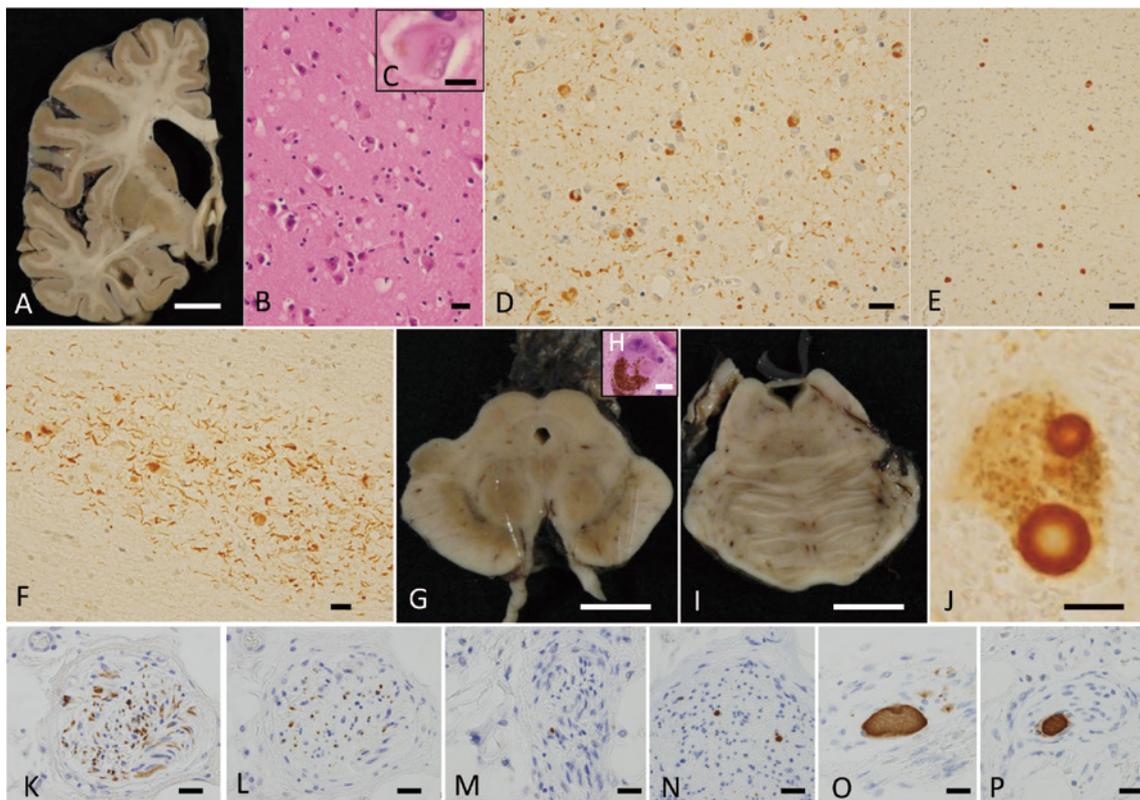


Fig. 2B. Case 2: Macroscopic and microscopic findings of the brain. Diffuse cortical atrophy of the left cerebral hemisphere in coronal section (A). The parahippocampus shows spongiform change (B) and cortical Lewy body (C). Numerous Lewy bodies and Lewy neurites in the amygdala (D), superior temporal gyrus (E), and olfactory bulb (F). Depigmentation of the substantia nigra (G) with Lewy body (H, J) and locus coeruleus (I). In the epicardium autonomic nerve fibers show marked loss of axons (K) and tyrosine hydroxylase immunoreactivity (L).  $\alpha$ -Synuclein aggregates in the autonomic nerve fibers of epicardium (M), adrenal gland (N), Auerbach plexus of the esophagus (O), and bladder (P). HE staining (B, C, H), immunostaining for anti  $\alpha$ -synuclein antibody (D-F, J, M-P), anti-neurofilament antibody (K) and anti-tyrosine hydroxylase (L). Scar bars: 2 cm (A), 1 cm (G, I), 20  $\mu$ m (B, D, F, K-P), 10  $\mu$ m (C, H, J), and 50  $\mu$ m (E).

忘れがひどくなったとの自覚症状もあり、電化製品全般の扱い方も忘れることが多くなっていた。自分の名前を書こうにも「字にならず、赤ちゃんみたい」と言っていた。新聞は小さい文字を読む集中力がなく見出しのみ読んでいた。この時のHDS-Rは、年齢1/1点、日付の見当識2/4点、場所の見当識2/2点、3つの言葉の記録3/3点、計算1/2点、数字の逆唱0/2点、3つの言葉の遅延再生1/6点、5つの物品記録5/5点、野菜の名前5/5点の合計20点であり、家族によると自分勝手な性格で他人の言うことは聞かず、水分はあまりとっていなかったとのことで

あった。当初はCTの施行のみで診断されており、後日施行したMRI T2\*画像では低信号を認め、出血性梗塞あるいは皮質下出血の可能性もあった。心エコー図はEF=72%で特記すべき所見を認めず、ホルター心電図では上室性期外収縮1844 beats、発作性心房頻拍を最大8連発認めたが、発作性心房細動は認めなかった。血液検査では総コレステロール220 mg/dl、LDLコレステロール146 mg/dl、中性脂肪60 mg/dlと軽度の高コレステロール血症を認めた。そして脳梗塞再発予防として抗血小板薬（アスピリン100 mg/日）の投与が開始された。79歳時に

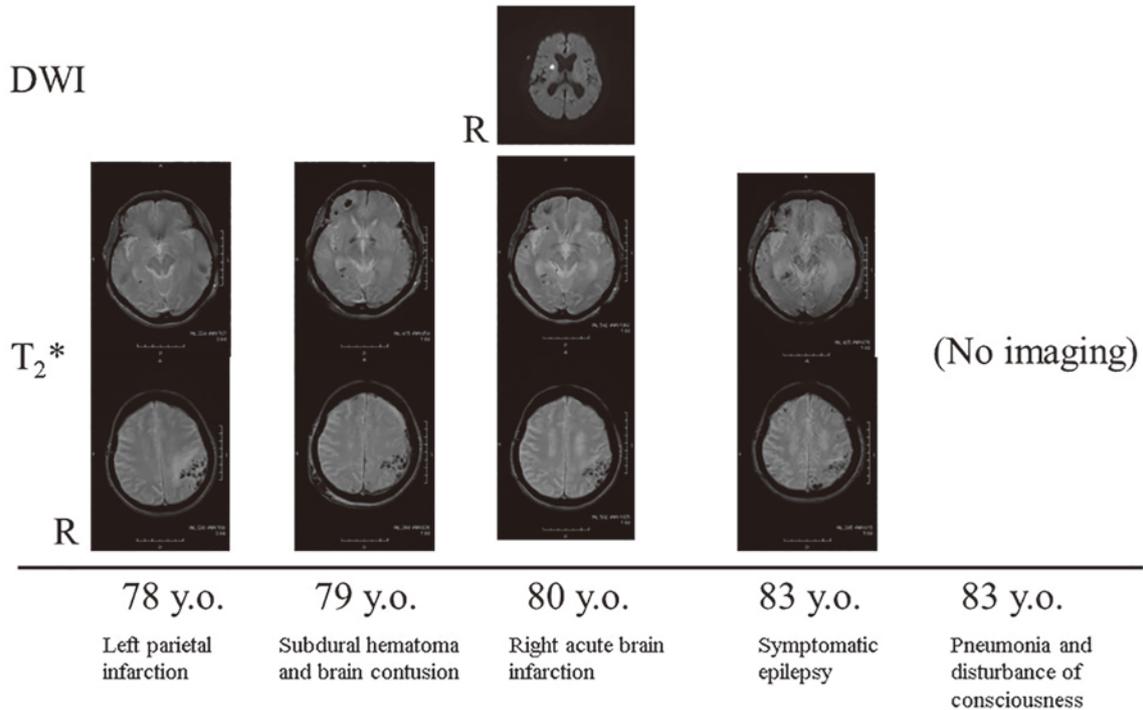


Fig. 3A. Case 3: Clinical course and brain magnetic resonance imaging.  
DWI: Diffusion-weighted image, T<sub>2</sub>\*: T<sub>2</sub> star-weighted image

右白内障の手術にて当院入院中（アスピリンは中止していた）の夜にトイレに行こうとして転倒して頭部を打撲し、右外傷性硬膜下血腫と前頭葉脳挫傷を発症、穿頭脳室ドレナージ術が施行された。退院後は記憶の顕著な低下がみられ、HDS-Rは、年齢0/1点、日付の見当識0/4点、場所の見当識1/2点、3つの言葉の記銘3/3点、計算0/2点、数字の逆唱0/2点、3つの言葉の遅延再生0/6点、5つの物品記銘2/5点、野菜の名前0/5点の合計6点と高度に低下していた。書字については、右手で例えば名前を書こうとする意図はあるも、同じ文字をいくつも書いてしまう保続がみられた。歩行はごく軽度の前傾姿勢であったが歩幅の左右差は認めなかった。80歳時にも家の中で転倒があり、その数日後より次第に食事に時間がかかるようになり、加えて話の辻褄が合わず独語や作話があるなど活気がなくなり尿失禁も出現、MRI拡散強調画像で右放線冠の脳梗塞と診断された、軽度の左上下肢麻痺が認められ、当院にて入院治療により介助にて歩行は可能となったが、HDS-Rは施行不能であった。脳梗塞再発予防のために抗血小板薬（シロスタゾール 200 mg/日）

の投与が開始され、退院後は自宅療養しながら当院に通院していた。81歳時には脱水症や尿路感染症を併発したり、また胃瘻造設にて当院への入退院を繰り返したりして徐々に寝たきり状態となり、以後は近医での往診となった。83歳時に症候性てんかんを発症、MRI T<sub>2</sub>\*画像では脳萎縮の進行と微小出血の増加を認めた。その4ヶ月後、肺炎と意識障害をきたし当院に入院するも、治療の甲斐なく心不全にて死亡された。

【画像検査】 78歳、79歳、80歳、83歳時の頭部MRIのT<sub>2</sub>\*画像の経時的所見と、80歳時の拡散強調画像所見をFigure 3Aに示す。78歳時のT<sub>2</sub>\*画像では左頭頂部の低信号を認め、79歳の転倒時では、右前頭部に低信号の散在と左硬膜下に薄い三日月状の高信号と低信号の混在が認められた。80歳の転倒時のT<sub>2</sub>\*画像は79歳時に比較して左硬膜下の三日月状の所見は改善していたが、拡散強調画像にて右放線冠部に高信号が認められた。83歳の症候性てんかん時のT<sub>2</sub>\*画像は80歳時と比べて脳萎縮の進行と微小出血の増加が認められた。しかし、その4か月後の肺炎と意識障害発症時の頭部MRI

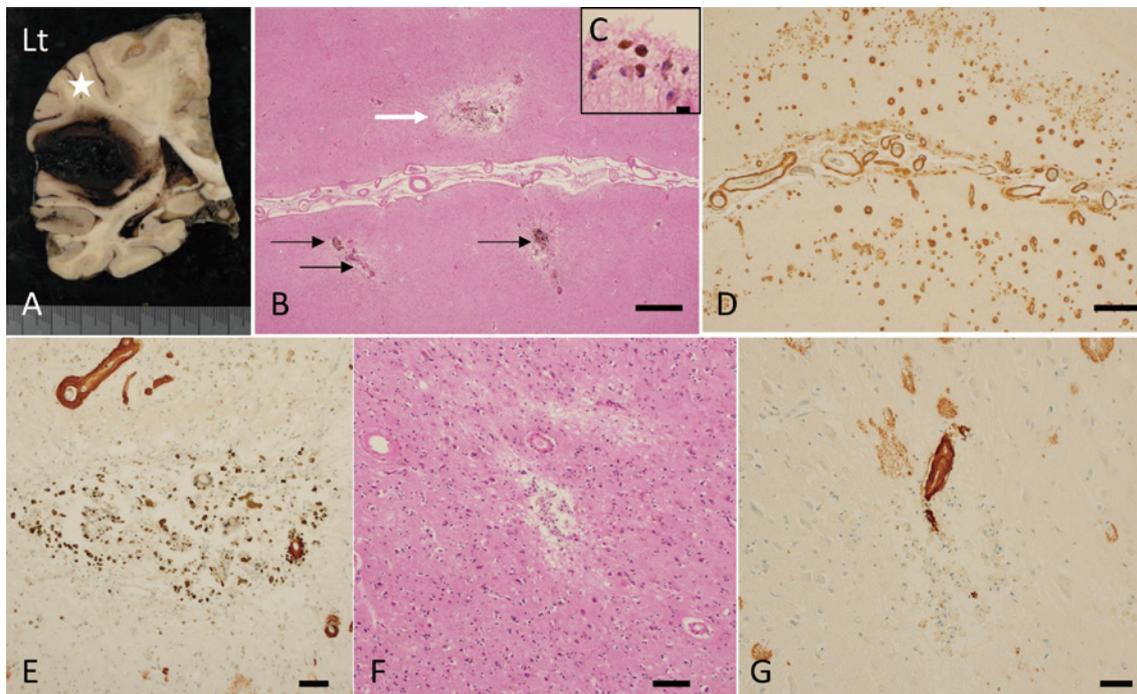


Fig. 3B. Case 3: Macroscopic and microscopic findings of the brain. Coronal slice shows a fresh parieto-temporal subcortical hemorrhage (A). Multiple microbleeds (arrows in B) in the parietal cortex (star in Figure A) associated with cortical superficial siderosis (C). Numerous amyloid  $\beta$  deposition of subarachnoid and cortical vessels, and senile plaques (D). An old microbleed (white arrow in B) within vessels with amyloid  $\beta$  deposition (E). An old microinfarct in parietal cortex (F) within vessels with amyloid  $\beta$  deposition (G). HE staining (B, C, F), A $\beta$  immunostaining (D, E, G). Scar bars: 500  $\mu$ m (B, D), 100  $\mu$ m (E, F), 50  $\mu$ m (G), and 10  $\mu$ m (C).

画像所見は得られていなかった。

【認知症に関する臨床診断】 VaDであり、本症例は脳血管障害を繰り返しているため、2011年の米国心臓協会/米国脳卒中協会 American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) から提唱されている血管性認知障害 vascular cognitive impairment (VCI) という包括的名称に当てはまり (Gorelick PB et al., 2011)、またこのVCIの診断基準によれば Probable VaDに該当すると考えられたが、MRI画像の所見に鑑み、脳アミロイドアンギオパチー (CAA) が存在している可能性も考えられた。

【神経病理学的診断 (最終診断)】 CAA病理像の顕著なADであった。新鮮な左頭頂後頭葉の皮質下出血を認め、出血巣周囲の頭頂葉を中心に多数の微小出血と微小梗塞を認め、くも膜下腔および大脳皮

質には血管壁が好酸性に硝子化し、二重構造や鉛管様に拡張したものが多数みられ、抗A $\beta$ 抗体免疫染色で無数のA $\beta$ 沈着像を認めた。左頭頂後頭葉の皮質下出血は死亡前の意識障害の原因と考えられた。また脳動脈硬化を認めた (Figure 3B, Table 1)。

### 3. 考 察

今回検討した3例は、認知症発症が75歳以降の後期高齢者になってからであり、鑑別診断には頭部MRIや脳血流SPECTなどの画像検査が主体となり、脳脊髄液検査は施行されていなかった。そして、認知症の進行により症例1は特別養護老人ホームへ入所、症例3は在宅での訪問診療となっていた。症例1と2では脳血管障害の既往があり、Possible AD dementiaのEtiologically mixed presentationとい

う純粋なADのみの臨床診断ではなかったが、神経病理学的診断の主体は症例1ではAD、症例2ではDLBとADの合併であった、症例3では脳血管障害を繰り返しており臨床診断はProbable VaDでCAAの可能性も考えられたところ、神経病理学的診断はADとCAAの合併であった、これら3例に共通していた所見は、第一にADの神経病理学的変化のレベルを評価するABCスコアがIntermediateであったことである。これはMontineら(2012)によれば認知障害または認知症の病理学的根拠になりえるとみなされ、ADの最終診断として報告されるべきと述べられている(Table 1のNIA-AA AD neuropathologic change欄)。第二に3例とも生前に脳血管障害を患っていたことである。このことは少なくとも脳全体のネットワークを確実に破綻させて、認知症の臨床症状に対して多分に影響を及ぼしていることは十分に考え得ることである。すなわち、3例の認知症の臨床症状の病態的根拠がどの程度神経病理学的に得られたADあるいはDLBによるものなのか、そしてどの程度脳血管障害によるものなのかについても、臨床診断と神経病理学的診断とを対比検討するうえで必要なことであると考えられた。

症例1では、MRIにて全体的な脳萎縮、特に脳幹小脳部の萎縮が目立ち、一見すると脊髄小脳変性症を思わせるような所見を呈していた。このような画像所見を呈した一因としては、長年にわたる高血圧症や糖尿病の存在、左視床出血と3回の脳幹梗塞の既往の影響が考えられたが、加齢とともに主幹動脈の動脈硬化が進行し、脳の慢性的な灌流障害に陥っていた可能性も考えられた。実際に本症例ではHDS-Rの得点が79歳時は15点であったのに対し、81歳時は18点と軽度であるもののむしろ改善をみており、さらに82歳時は12点と再度低下していたことは、認知障害の進行経過が一樣ではなく慢性的な灌流の変動をきたしていたことに関連している可能性も考えられた。またMRIの側脳室周囲白質の高信号について、池田(2017)によればその促進因子は加齢と高血圧であり、糖尿病、高脂血症や喫煙なども関与すると述べている。Scottら(2015)は、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

参加者のMRIのFLAIR画像で、アミロイド量の増加と高血圧の病歴は白質高信号の程度と独立して関連していると報告しており、Nasrabadyら(2018)は、神経画像でみられる白質の異常がADの特徴であるという所見は比較的新しいことで、特にミエリンとオリゴデンドロサイトの障害は認知障害とADの病態を促進し、ADの研究と早期治療の重要な標的になりうると述べている。本症例のMRIの同部位は神経病理学的には軽度の脳室周囲白質の淡明化や血管性病変の合併を認め(Figure 1B)、やはり脳の慢性的な灌流障害の関与が示唆された。以上から症例1の認知症は、ADの病理像に加えて脳の慢性的な灌流障害が加わった臨床症状として表れたのではないかと考えられた。

症例2では、DLBに特徴的な幻覚やパーキンソン症候、レム期睡眠行動異常症、嗅覚障害、便秘はみられず、ADが最も疑われたため、<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィは未施行であった。ただ、左房粘液腫の手術既往や急性心筋梗塞を発症したことから以前より心筋虚血が存在しており、たとえ<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィを施行していたとしても、その所見の解釈は複雑であり臨床的にDLBの鑑別は困難であった可能性があると考えられた。神経病理学的にはDLBとADの両者の病理像を認め、レビー小体病理像が臨床的な認知症に関与する程度は高度と評価される(McKeith IG et al., 2017)。本例のように典型的な臨床像を示さない場合にも病理学的にDLBの病理像を確認する症例があることに留意することは重要である(Figure 2B, Table 1)。Malek-Ahmadiら(2019)は、ADによる認知症の最も一般的な併存疾患はレビー小体病(LBD)であり、逆にパーキンソン病による認知症の半数以上とDLBの4分の3以上には臨床的に意味のあるAD病理が認められるが、ADによる認知症とLBDの併存は剖検のみでしかわからないことが多く、現在でもADによる認知症の臨床試験では少数例の臨床的に典型的なDLBを除いてLBDの除外が出来ていないことを述べており、今後もADとDLBの鑑別には注意が必要であると思われた。

症例3では、78歳時の左頭頂葉病変が脳梗塞で

Table 2. Autopsy cases reported during the past 14 years from 2010 for clinically diagnosed Alzheimer's disease (AD) and/or vascular dementia (VaD) with onset occurring in the elderly aged  $\geq 75$  years

Authors (year)	Sex	Age of onset	Age of death	Clinical diagnosis	Cause of death	Brain weight	Neuropathological diagnosis / Final diagnosis
Iwasaki et al. (2010) <sup>*1</sup>	Male	82 years	83 years	VaD and AD	Pulmonary embolism	1,160 g	Cerebral amyloid angiopathy (CAA) with multiple cortical microinfarcts and cerebral embolism
Iwasaki et al. (2011) <sup>*1</sup>	Male	80 years	86 years	AD	Dehydration	950 g	Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive/Transactive response DNA-binding protein 43 (TDP-43)-positive inclusions (FTLD-TDP)
Iwasaki et al. (2012) <sup>*1</sup>	Female	84 years	87 years	AD	Myocardial infarction	1,250 g	Argyrophilic grain dementia (AGD)
Okamoto et al. (2013) <sup>*1</sup>	Female	97 years	101 years	AD and cerebral infarction	Pneumonia	1,050 g	Frontotemporal lobar degeneration (FTLD-TDP)
Fujishiro et al. (2016)	Male	78 years	78 years	AD	Pneumonia	1,310 g	Dementia with Lewy bodies (limbic-type)
Iwasaki et al. (2017)	Female	85 years	101 years	AD	Heart failure	1,100 g	Senile dementia of the neurofibrillary tangle type
Mitsuyama (2017) <sup>*2</sup>	Female	82 years	91 years	AD	Unknown	1,060 g	Suitable findings for aging
Konishi et al. (2017)	Unknown	83 years	88 years	VaD	Pneumonia	unknown	Mixed AD and VaD
Iwasaki et al. (2018)	Male	79 years	96 years	AD	Senility	1,150 g	AD and AGD
Iwasaki et al. (2018)	Female	84 years	100 years	AD	Senility	930 g	AD combined with hippocampal sclerosis, TDP-43, and $\alpha$ -synuclein pathologies
Nagakura et al. (2022) <sup>*2</sup>	Female	82 years	85 years	VaD	Pneumonia	1,300 g	Senile dementia of the neurofibrillary tangle type
Akagi et al. (2022) <sup>*2</sup>	Female	93 years	94 years	VaD	Unknown	1,068 g	Lewy body disease (limbic stage)
Iwase et al. (2023)	Female	108 years	116 years	AD and cerebral infarction	Colon cancer	945 g	AD and severe CAA
Carlos et al. (2023) <sup>*3</sup>	Female	80 years	96 years	AD	Unknown	860 g	AD and neuritic plaque-associated TDP-43
Case 1	Female	79 years	87 years	AD and cerebrovascular disease	Acute circulatory failure	910 g	AD, left old thalamic hemorrhage, multiple lacunar infarction, arteriolosclerosis and arteriosclerosis
Case 2	Male	80 years	84 years	AD	Myocardial infarction	1,400 g	Dementia with Lewy bodies (diffuse neocortical form, moderate neuronal loss of the substantia nigra) and AD
Case 3	Female	78 years	83 years	VaD	Heart failure	1,030 g	AD and CAA

<sup>\*1</sup> Reported in Japanese and abstract in English

<sup>\*2</sup> Reported in Japanese

<sup>\*3</sup> Published online 2023

はなく出血性梗塞あるいは皮質下出血の可能性があったにしても、その後は硬膜下出血と脳挫傷や右放線冠梗塞をおこされており、死亡前には頭部の画像検査が施行されておらず、まずはVaDを考えたがCAAの可能性は否定できなかった。しかし、神経病理学的診断はADとCAAの合併であったことより、症例3の認知症はADの病理像が根底にあって、脳血管障害を繰り返して臨床症状の悪化に拍車がかかり、まるでVaDのような臨床症状の表れ方をしたのではないかと考えられた。なお、CAAに関連する脳出血についてはBoston基準v2.0があり、最終的には確実例(definite CAA)に該当した(Charidimou et al., 2022)。

わずかに3例の検討ではあったが、3症例とも臨床診断と神経病理学的診断の乖離がみられたと考えても良いのではないかと思われた。国内外における2010年から2023年までの過去14年の間で、発症が75歳以上で臨床診断がADまたはVaDと記載のあった剖検報告例をTable 2に示した。大部分が本邦からの報告であったが、神経病理学的診断が臨床診断と一致したような報告はほとんどなく、臨床診断はADであったのに対して神経病理学的診断は前頭側頭葉変性症や嗜銀顆粒性認知症、DLB(LBD)、神経原線維変化型老年期認知症であった報告、あるいは臨床診断がVaDであったにもかかわらず神経病理学的には神経変性性の所見を呈する報告が多くみられた。この事実は、認知症の正確な病態把握には臨床病理学的に比較検討することが、臨床医、病理医双方にとって重要な研究エフォートであることを示すものであると考える。三山(2017)は、認知症の大半は75歳以後の後期高齢期に発症し、現在社会問題となっている認知症は後期高齢者の問題であることを指摘している。一方、認知症の臨床においては「物忘れ」が即ち「AD」ではないことを銘記することは重要であり、場合によっては複数の疾患が認知症の原因となっている可能性、すなわち重複病理の存在も考えられるため、臨床病理学的な視点を持ちながら慎重に診療していく態度が望ましいと思われる(玉岡, 2016)。また鷺見(2020)は、画像診断は鑑別に有用であるが、臨床症状と画像所

見が解離することも珍しくなく、高齢者の認知症では複数病理(アルツハイマー病理+レビー小体病理、アルツハイマー病理+タウオパチー病理、これに血管障害病理が加わることもある)がむしろ通常で厳密な鑑別診断は困難であり、病型診断は可能な限り行うが、重要なことはその症候・病態をしっかりと捉えることであると指摘している。さらに三山(2017)は後期高齢者でADと臨床診断された症例で、神経病理学的に脳病変がADを支持するには物足りない症例は少なからずあり、その頻度としては後期高齢者でADと診断されている症例の半数以上を占めていると推定しており、このような認知症を「なりゆき認知症」と呼ぶことを提唱している。今回の3例の検討では「なりゆき認知症」に該当する症例は無かったが、今後も後期高齢者の認知症の臨床診断においては念頭に置くべき警鐘であると考えられた。

以上、認知症の臨床診断については可能な限り鑑別診断を行って、さらに患者家族の同意が得られれば剖検をして神経病理学的診断と対比して、できる限り最終診断をしていくことが重要であり、今後の認知症診断の向上や認知症の病態解明に役立つものと確信している。

## 謝 辞

症例の検討につき貴重なご意見を賜った愛知医科大学医学部病理学講座、内科学講座神経内科の皆様、および愛知医科大学病院リハビリテーション科、認知症疾患医療センターの皆様へ深謝致します。本研究はAMEDの課題番号JP21wm0425019の支援を受けた。

## COI

開示すべきCOI情報は無い。

## 文 献

赤城明生, 吉田眞理, 岩崎 靖 (2022) 精神科ブレインバンクにおける脳病理カンファレンス レビー小体病の精

- 神症状の神経病理学的背景. 老年精神医学雑誌 33 : 1175-1180
- Allen N, Robinson AC, Snowden J, Davidson YS, Mann DMA (2014) Patterns of cerebral amyloid angiopathy define histopathological phenotypes in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40 : 136-148
- Braak H, Alafuzolf I, Arzberger T, Kretzschmar H, Del Tredici K (2006) Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 112 : 389-404
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259
- Carlos AF, Koga S, Graff-Radford NR, Baker MC, Rademakers R, Ross OA, Dickson DW, Josephs KA (2023) Senile plaque-associated transactive response DNA-binding protein 43 in Alzheimer's disease : A case report spanning 16 years of memory loss. *Neuropathology* : doi : 10.1111/neup.12938
- Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albu-cher JF, Banerjee G, Barbato C, Bonneville F, Brandner S, Calviere L, Caparros F, Casolla B, Cordonnier C, Delisle MB, Deramecourt V, Dichgans M, Gokcal E, Herms J, Hernandez-Guillamon M, Jäger HR, Jaunmuktane Z, Linn J, Martinez-Ramirez S, Martínez-Sáez E, Mawrin C, Montaner J, Moulin S, Olivot JM, Piazza F, Puy L, Raposo N, Rodrigues MA, Roerber S, Romero JR, Samarasekera N, Schneider JA, Schreiber S, Schreiber F, Schwall C, Smith C, Szalardy L, Varlet P, Viguier A, Wardlaw JM, Warren A, Wollenweber FA, Zedde M, van Buchem MA, Gurol ME, Viswanathan A, Al-Shahi Shalman R, Smith EE, Werring DJ, Greenberg SM (2022) The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy : a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol* 21 : 714-725
- Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K (2016) Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies : an autopsied case report. *Psychogeriatrics* 16 : 139-144
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S ; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia : a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42 : 2672-2713
- Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H (2005) Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 382 : 269-274
- 池田研二 (2017) 白質高信号の神経病理. *精神医学* 59 : 627-635
- 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 出口 晃, 白石泰三, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫 (2010) 脳アミロイドアンギオパチーによる多発性皮質微小梗塞が認知症の進行に影響したと考えられる 1 剖検例. *臨床神経* 50 : 651-655
- 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 出口 晃, 吉田眞理 (2011) 高齢発症の前頭側頭葉変性症の 1 剖検例. *臨床神経* 51 : 426-429
- 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 辰己新水, 三室マヤ, 吉田眞理 (2012) 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. *臨床神経* 52 : 660-665
- Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M (2017) An autopsy case of a centenarian with the pathology of senile dementia of the neurofibrillary tangle type. *Psychogeriatrics* 17 : 126-129
- Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Mimuro M, Yoshida M (2018) Pathological diagnosis of combined Alzheimer's disease and argyrophilic grain dementia in a very elderly man who presented with advanced behavioural and psychological symptoms. *Psychogeriatrics* 18 : 421-426
- Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Yoshida M (2018) Autopsied centenarian case of Alzheimer's disease combined with hippocampal sclerosis, TDP-43, and  $\alpha$ -synuclein pathologies. *Neuropathology* 38 : 653-659
- Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, Inagaki T, Iwasaki Y (2023) Severe cerebrovascular pathology of the first supercentenarian to be autopsied in the world. *Neuropathology* 43 : 181-189
- 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫 (1991) 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. 老年精神医学雑誌 2 : 1339-1347
- Konishi Y, Nakayasu H, Nasu H, Nishimura H (2017) A case of cerebral infarction with separate episodes of embolism

- within a 12-year interval, associated to mild Alzheimer-type lesions identified at autopsy. *Tottori J Clin Res* 9 : 164-175
- Malek-Ahmadi M, Beach TG, Zamrini E, Adler CH, Sabbagh MN, Shill HA, Jacobson SA, Belden CM, Caselli RJ, Woodruff BK, Rapsack SZ, Ahern GL, Shi J, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Shprecher DR, Spann BM, Tariot P, Davis KJ, Long KE, Nicholson LR, Intorcica A, Glass MJ, Walker JE, Callan M, Curry J, Cutler B, Oliver J, Arce R, Walker DG, Lue LF, Serrano GE, Sue LI, Chen K, Reiman EM (2019) Faster cognitive decline in dementia due to Alzheimer disease with clinically undiagnosed Lewy body disease. *PLoS One* 14 : e0217566. doi : 10.1371/journal.pone.0217566
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy Bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89 : 88-100
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 263-269
- Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L (1991) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41 : 479-486
- 三山吉夫 (2017) 診療メモ (その43) 後期高齢者の認知症を診る “年だから”・“認知症だから”は、認知症高齢者の“隔離”・“虐待”につながる可能性がある. *九州神経精神医学* 63 : 186-191
- Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Vinters HV, Hyman BT (2012) National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease : a practical approach. *Acta Neuropathol* 123 : 1-11
- 永倉暁人, 河上 緒 (2022) 老年期の精神症状評価と精神科ブレインバンク. *老年精神医学雑誌* 33 : 1163-1169
- Nasrabady SE, Rizvi B, Goldman JE, Brickman AM (2018) White matter changes in Alzheimer's disease : a focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta Neuropathol Commun* 6 : 22. doi : 10.1186/s40478-018-0515-3
- 日本神経学会「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編 (2017) 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院, 東京
- 岡本幸市, 五十嵐健祐, 勝山 彰, 福田利夫, 高玉真光 (2013) 超高齢発症のFTLD-TDPの1剖検例. *神経内科* 79 : 760-762
- Reisberg B, Ferris SH, Anand R, de Leon MJ, Schneck MK, Buttinger C, Borenstein J (1984) Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann NY Acad Sci* 435 : 481-483
- Scott JA, Braskie MN, Tosun D, Thompson PM, Weiner M, DeCarli C, Carmichael OT (2015) Cerebral amyloid and hypertension are independently associated with white matter lesions in elderly. *Front Aging Neurosci* 7 : 221. doi : 10.3389/fnagi.2015.00221
- 玉岡 晃 (2016) 認知症の鑑別診断と治療はここまで進んだ. *神経治療* 33 : 125-130
- Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H (2002) Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58 : 1791-1800
- 鷲見幸彦 (2020) 内科医に必要な軽度認知障害・認知症の診方. *日内会誌* 109 : 1504-1510

**Comparison between clinical and neuropathological diagnoses in three cases of senile dementia with onset in the elderly aged  $\geq$  75 years**

Masayuki Izumi<sup>1,2)</sup>, Mari Yoshida<sup>3)</sup>, Maya Mimuro<sup>4)</sup>, Yasushi Iwasaki<sup>3)</sup>,  
Manabu Doyu<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Aichi Medical University

<sup>2)</sup>College of Nursing, Aichi Medical University

<sup>3)</sup>Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

<sup>4)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Mie University Hospital

In our hospital, we encounter cases of senile dementia with a clinical diagnosis, but few with a neuropathological diagnosis. Herein, we report three cases of senile dementia with onset in the elderly, aged 75 years or over. All cases occurred in the past ten years and could be followed-up until autopsy. Case 1 was an 87-year-old woman with a clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and cerebrovascular disease, and the neuropathological diagnosis was AD and cerebral infarction and hemorrhage. Case 2 was an 84-year-old man with a clinical diagnosis of AD, whereas the neuropathological diagnosis was dementia with Lewy bodies (diffuse neocortical form) and AD. Case 3 was an 83-year-old woman with a clinical diagnosis of vascular dementia, while the neuropathological diagnosis was AD and cerebral amyloid angiopathy. The clinical and neuropathological diagnosis differed in all cases.

Clinical differential diagnosis of dementia must be made whenever possible. If autopsy is allowed in a dementia case, comparison between clinical and neuropathological diagnoses is very important for final diagnosis. We believe that such comparison can help improve the diagnosis and determine the pathological mechanism of dementia.

Key words : Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, vascular dementia, cerebral amyloid angiopathy, elderly aged 75 or over