高齢女性100剖検例海馬領域における形態像と痴呆

佐藤 秩子 伊藤 美武 水野 俊昭
田内 久 稲垣 俊明* 山本 俊幸*

＜要 約＞ 56歳から101歳までの女性100例の剖検脳海馬領域に限り、顆粒層、錐体細胞層における、神経細胞数、アルツハイマー原線維変化、老人斑などの発現様相について形態学的に検討し、症例の年齢、痴呆の種類、程度との間の関連性について対比検討した。

神経細胞数は顆粒層、錐体細胞層ともに加齢により減少が認められた。痴呆の程度との間には平行関係はみられず、年齢差の関与の強い群間に有意差が認められたに過ぎない。

アルツハイマー原線維変化の発現は年齢とともに増加し、さらに痴呆の程度の上昇に伴って（痴呆の種類を問わない）一層増加する。一方、老人斑の発現も年齢とともに増加するが、痴呆の種類により発現様相が異なる。すなわち、脳血管性痴呆では軽度であり、一般に痴呆の程度の高いものの多い混合型痴呆でも、老人斑の発現は顕著でなく、Alz型老年痴呆例で、痴呆の程度に伴って増加し、この型の痴呆とかなり特異的な関連性を持つことが示唆された。

Key words : 海馬領域, 細胞数, アルツハイマー原線維変化, 老人斑, 痴呆

はじめに

老年期の痴呆についての関心が近年とくに高まって来ている。とくにその発症のメカニズムについては、神経伝達物質、あるいはアルツハイマー原線維変化、老人斑の生化学的、免疫化学的検討など多角的に検索が進められてはいるがまだ決定的なものはないといってもよい¹⁾²⁾。私どもの老化の形態学的検討の一環として、本報告では、問題にされているアルツハイマー原線維変化や老人斑の発現様相について、これらの形態像がもっともしばしば現れるとされる海馬領域に場所を限り、神経細胞数計測とも合せ、臨床的な痴呆の種類、程度、年齢との関連性を検討した成績について報告する。

検索材料ならびに方法

1981年から1985年までの名古屋市厚生院付属病院の剖検例より56歳から101歳までの女性100例（69歳以下8例、70～79歳22例、80～89歳43例、90～101歳27例）を対象とした。

痴呆の種類は臨床的に脳血管性、アルツハイマー型

（Alz型と略）、混合型、その他（変性疾患を含む）に分け³⁾、程度はDSM-III⁴⁾、柄澤⁵⁾、長谷川⁶⁾、松下⁷⁾（天秤法）らによる判定基準に基き、総合的にその程度を一、十、十、十、十の4段階にわけて評価した。

脳を10倍フォルマリン固定後、海馬領域を額面断にて切出し、通常パラフィン切片を作製、ヘマトキシリン-エオシン染色、Bodian染色をほどこした。

海馬領域の顆粒層、錐体細胞層（H1、2およびH3、4、5）の各部について（図1）最終倍率×150の顕微鏡写真を作製し、顆粒層については、50,000 μm^2 、錐体細胞層については夫々180,000 μm^2 内の神経細胞数を算し、一定視野内神経細胞数とした。

Bodian染色によりアルツハイマー原線維変化、老人斑の像を明瞭に認めた。これらの発現様相を部位（H1、2と3、4、5）ごとに観察し、その発現頻度（一視野に認められる個数）、発現の強弱と広がりなどを総合判定して、一から十までに分け、各群ごとの平均値を求める際には、例えば一を1点、十を2点というように数にかえて比較検討した。

図1に示すように顆粒層と錐体細胞層との間（★で示した）にのみ屡々微細石灰粒が毛細血管壁あるいは実質内に認められる。その発現程度についても、十、十などで表現した。

以上の各所見の発現様相の各群ごとの平均値、およびその群間の有意差の検定結果を表に示し（表2

T. Sato, Y. Ito, T. Mizuno, H. Tauchi: 愛知医科大学加齢医科学研究所

*T. Inagaki, T. Yamamoto: 名古屋市厚生院
受付日、1989. 4. 19: 採用日、1989. 6. 14.

海馬領域模式図

図1 海馬領域模式図

表1 検討症例の分析

痴呆の種類	痴呆の程度			年齢群		
	++ 73~95歳 平均84.2歳	+++ 80~95歳 平均87.1歳	++++ 66~101歳 平均86.2歳	66~79歳	80~89歳	90~101歳
脳血管性	(5) 50.0%	(4) 20.0%	(4) 14.2%	(4) 44.5%	(8) 30.7%	(3) 13.0%
Alz型★	(1) 10.0%	(11) 55.0%	(10) 35.8%	(3) 33.3%	(7) 27.0%	(12) 52.3%
混合型		(2) 10.0%	(9) 32.2%		(5) 19.2%	(4) 17.5%
その他★★	(4) 40.0%	(3) 15.0%	(5) 17.8%	(2) 22.2%	(6) 23.1%	(4) 17.2%
小計	(10)	(20)	(28)	(9)	(26)	(23)

★アルツハイマー型 ()内は症例数 *全て78歳以上
★★含変性疾患

付

痴呆の程度ー、+の例 (その年齢群全例に対する%)	21 70.0%	17 39.5%	4 14.8%
------------------------------	-------------	-------------	------------

～5), 各群における, その発現症例の占める割合を%で図示した(図2～4). また H1, 2領域における一定視野内神経細胞数とその領域のアルツハイマー原線維変化発現度, 老人斑発現度との間の相関をもとめた.

検討成績

検討症例の年齢, 痴呆の程度, 痴呆の種類について:(表1)

痴呆の程度++以上の例について, 痴呆の程度ごと, 年齢群ごとに, 夫々その痴呆の種類の占める割合を表示した. また付表に各年齢群ごとに痴呆の程度ー, +の症例数と, それらのその年齢群における割合を%で表示した.

痴呆の程度:

79歳以下に痴呆の程度ー, +の例が多いが90歳以上

表2 海馬における一定視野内神経細胞数

年齢との関係	56~69(8)	70~79(22)	80~89(43)	90~101(27)
年齢群				
顆粒層 (50,000 μm ²)	1776±128	1996±45	1837±59	1623±80
錐体細胞層 (180,000 μm ²)	489±23	430±17	413±11	393±16
H1, 2				
H3, 4, 5	260±15	230±13	248±11	229±12

痴呆との関連

痴呆の度	ー (35) (56~97歳) 平均年齢78.4歳	+~++ (17) (70~95歳) 平均82.7歳	+++ (20) (74~95歳) 平均87.1歳	++++ (28) (66~101歳) 平均86.2歳
------	---------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

顆粒層	1901±50	1770±94	1714±95	1730±89
錐体細胞層				
H1, 2	430±12	405±19	430±19	378±23
H3, 4, 5	252±11	250±13	249±17	214±11

でも0ではない.

痴呆の程度と種類: 痴呆の軽度のものは, 78歳以下と脳血管性にみられる. 老人性は90歳以上での頻度が高いが, 程度はむしろ卅にとどまっていた, 混合型痴呆に程度の高いものが目立つ.

一定視野内細胞数:(表2, 図2)

1. 顆粒層:

70歳代以後加齢により有意に減少する. 痴呆の程度との関連は年齢差ほど明瞭ではない.

2. 錐体細胞層:

年齢との関連; H1, 2では有意な加齢による減数がみられ, 図2aでこの傾向が明瞭に表現されている.

3. 痴呆の程度と痴呆の種類との関連:

痴呆の程度の上昇に細胞減数が伴うという所見は見られない. ただ痴呆ーと卅の症例の間には有意差がみられる(表2). 痴呆の種類との関連では(図2b)その他の痴呆群では細胞数は明らかに多く, 混合型痴呆群では細胞数は少ない.

アルツハイマー原線維変化発現様相:(表3, 図3, 図4a)ー錐体細胞層について

いずれの検索群においても, H1, 2における発現は3, 4, 5におけるものに比して有意に顕著であった.

図 2a 海馬錐体細胞層 (H1, 2) の一定視野内神経細胞数と年齢との関連

図 2b 海馬錐体細胞層 (H1, 2) の一定視野内神経細胞数と痴呆 (痴呆の程度と痴呆の種類) との関連

1. 年齢との関連

H1, 2でも3, 4, 5でもアルツハイマー原線維変化の発現は加齢により有意に増加するが, 80歳代までで, その後はむしろ僅かに減る傾向にある。高度発現群には80歳代のものが多いのは図 3 であきらかである。

2. 痴呆の程度との関連

痴呆の程度一と卅の症例の間には有意差を認め, 痴呆の程度の高いものに多く認められるのは確かであるが, 必ずしも痴呆の程度の上昇に伴って, 平行して増加するとはいえない。

3. 痴呆の種類との関連 (図 4)

すべての種類の痴呆で, 痴呆の程度の上昇とともにアルツハイマー原線維変化の発現が増加する。とくに

痴呆の程度の高いものの多い混合型で, この傾向がはっきりみられている (図 4a)。

4. 細胞数との関連

アルツハイマー原線維変化発現度と一定視野内神経細胞数との間には有意な ($p < 0.01$) 負の相関がみとめられた。

老人斑の発現様相 : (表 4, 図 4b, 図 5) 一錐体細胞層について

いずれの検索群においても, H1, 2における発現は, 3, 4, 5におけるのに比して有意に顕著であった。

1. 年齢との関連

アルツハイマー原線維変化発現様相とほぼ同様の傾向を示す。加齢により有意に増加するが80歳代以後は

図3 アルツハイマー原線維変化の発現度と年齢、痴呆の程度との関連（海馬錐体細胞層 H1, 2）

表3 海馬錐体細胞層におけるアルツハイマー原線維変化の発現度と年齢および痴呆との関連

年齢との関連		() 内は検討症例数			
年齢群		56～69(8)	70～79(22)	80～89(43)	90～101(27)
アルツハイマー原線維変化発現度平均					
H1,2,	～±	+	+++	++++	
	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	
	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	
H3,4,5	-	～±	±	±	
	p<0.05	p<0.05	p<0.001	p<0.001	
	p<0.05	p<0.005	p<0.05	p<0.05	
痴呆との関連					
痴呆の程度	- (35)	+～++ (17)	+++ (20)	++++ (28)	
	(56～97歳)	(70～95歳)	(74～95歳)	(66～101歳)	
	平均年齢78.4歳	平均82.7歳	平均87.1歳	平均86.2歳	
アルツハイマー原線維変化発現度平均					
H1,2,	+～+++	+++～++++	++	+++～++++	
	p<0.001	p<0.05	p<0.001	p<0.001	
H3,4,5	±	±	±	±～+	

わずかに減る点も似ている（図5）。

2. 痴呆の程度との関連

アルツハイマー原線維変化発現様相とはほぼ同様であるが、やや異なるのは、痴呆の程度高度群における老

人斑の発現がアルツハイマー原線維変化の発現に比して顕著ではない点である。

3. 痴呆の種類との関連（図4b）

アルツハイマー原線維変化発現様相の場合との相違

図 4 アルツハイマー原線維変化発現度，老人斑発現度と痴呆の種類（海馬錐体細胞層 H1, 2）

表 4 海馬錐体細胞層における老人斑と年齢および痴呆との関係

年齢との関係				
	()内は検定例数			
年齢群	56～69(8)	70～79(22)	80～89(43)	90～101(27)
<hr/>				
老人斑発現度平均 H1,2.	～±	++	+++～++++	++
H3,4,5	-	～±	±～+	±～+
<hr/>				
痴呆との関連				
痴呆の程度	- (35)	+～++ (17)	+++ (20)	++++ (28)
	(56～97歳)	(70～95歳)	(74～95歳)	(66～101歳)
	平均年齢78.4歳	平均82.7歳	平均87.1歳	平均86.2歳
<hr/>				
老人斑発現度平均 H1,2.	+～++	++	++	+++～++++
H3,4,5.	±	±	±～+	±～+

がはっきりしている。脳血管性痴呆では老人斑の発現は問題にならない。混合型痴呆の痴呆高度のものでは、

老人斑の発現はアルツハイマー原線維変化発現に比して顕著ではない。A1z 型痴呆例の痴呆の程度の高いも

図5 老人斑発現度と年齢、痴呆の程度との関連（海馬錐体細胞層 H1, 2）

表5 海馬における石灰微細粒の沈着について

沈着の度を-から+++にわけて表現した
年齢との関連 ()内は症例数

年齢群	各群の平均発現度			
	~79(32) -~±	80~89(41) ±	90~101(27) ±	
痴呆との関連	- (35) ±	+~++ (17) ±	+++ (20) -~±	++++ (28) ±

痴呆の種類との関連

脳血管性	Alz 型	混合型	その他
痴呆の程度++以上のものについて			
(11)	(19)	(11)	(11)
-~±	-~±	+	-~±

のには老人斑発現が顕著であった。

一定視野内細胞数との関連：有意の ($p<0.05$) 負の相関が認められた。

顆粒空胞変性像の発現：

アルツハイマー原線維変化発現の高度な症例でみとめられた。しかしかならずしもすべての例に認められたわけではない。

微細石灰粒の沈着について：（表5）

図1内で★で示した部位にのみ沈着が認められる。年齢、痴呆とも関連を示していない。混合型痴呆にや

や多いが有意差は認められない。

成績のまとめと考察

私どもの今回の検討は、臨床的な痴呆の程度や種類と、海馬領域という限られた部位の形態像についての成績とを対比させたものに過ぎないが、痴呆との関連の深い変化のもっとも屢々現れる部位の変化として一応の目安を求める手段とした。一定視野内細胞数の場合を除いて、変化は殆ど錐体細胞層にみられ、検討対象はこの部の変化に限定された。また問題にした変化

は錐体細胞層の H1, 2では, 3, 4, 5に比して, 常に有意に顕著に現れていた。

神経細胞数について :

一定視野内細胞数は顆粒層, 錐体細胞層とも加齢により減少する。痴呆一の例と卅の例の間にのみ細胞に有意差がみられ, また痴呆卅以上の例でその他の痴呆と混合型痴呆群の細胞数には差がみられる(図 2b)。しかしこれらの所見はこれら痴呆群の年齢差によるものと考えられる(表 1)。検討症例の79歳以下の群では70%の例が痴呆軽度であった。

臨床的な痴呆症状の軽重と神経細胞数との関連については多くの報告がある。postmitoticsに属する神経細胞の加齢に伴う減数についても多くの報告があるが, 脳の部位によりその程度が異なり, 大脳皮質, 小脳皮質ではあきらかに減数し, また基底核, 中脳の黒質, 橋の青斑核ではより著明な減数を示すという。しかし脳幹の他の神経核では殆ど減数がみられず, 視床下部でも内分泌機能と関係の深い前方部の諸核では減数がみられるが, 後部視床下部ではあまり変化がないという¹⁾。

また神経細胞の減数の程度と痴呆との間に関連ありとする報告もみられる。海馬の錐体細胞数は同年齢の対照に比して痴呆(アルツハイマー病)では有意に減少するという(Ball, 1977)⁸⁾。9箇所まで検討した大脳皮質の神経細胞数は, 80歳以下ではアルツハイマー病で有意に減数しているが80歳以上ではこの差は有意ではない(Mountjoy ほか, 1983)⁹⁾。青斑核の, 色素をもった神経細胞数は中年, 老年, アルツハイマー病, の順に減少し, 又この細胞数値は, 対照, 老人斑一視野20未満, 同20以上の順であるとの報告もある(Tomlinson & Blessed, 1981)¹⁰⁾。

又 Bondareff らも青斑核細胞数と Alz 型痴呆(年齢により 2 群に分けた)との関連を検討し, 若年であるが痴呆の評点の高い群では神経細胞数が有意に少なかったとしている。Meier-Ruge ら¹¹⁾は Alz 型痴呆(85~95歳)と, 夫々同年齢の対照例(平均年齢89歳)について中前回転, 中側回転, 前中心回転の神経細胞数と老人斑の数, 大きさについて画像解析により比較したが, 有意差を認めていない¹²⁾。

私どもの今回の成績では, 海馬の神経細胞数に関する限り, 細胞数は年齢とともに減少するが, 痴呆の程度とはかならずしも関連しなかった。痴呆の種類とは若干関係するようであったが年齢要因がこれにはより多くの役割を演じていると考えた。神経細胞数とアル

ツハイマー原線維変化発現度, 老人斑発現度との間には有意な負の相関が認められたが, これにも年齢的要素の関与が主な役割を演じていると考えたい。

アルツハイマー原線維変化ならびに老人斑の発現様相について :

アルツハイマー原線維変化の発現は年齢, 痴呆の程度と関連し, 老人斑の発現は, 年齢と痴呆の種類に関連した。即ち, 老人斑の発現は, Alz 型や変性疾患などその他の痴呆では顕著であるが, 脳血管性, あるいは脳血管性に加わった混合型痴呆では, 痴呆の程度が高いにもかかわらず, アルツハイマー原線維変化の発現のような顕著なものではなかった。

老人斑の発現程度と痴呆(Alz 型)の間には正の相関が古くから認められており, アルツハイマー原線維の発現との関連よりも, より密接であるとされて来ている¹⁾。

今回の私どもの成績からも, アルツハイマー原線維変化は年齢とともに増加し, これに上のせして, その種類を問わず痴呆例で増加するが, 老人斑の発現は, 脳血管性痴呆ではむしろ軽く, 痴呆の程度の高い混合型痴呆でも痴呆の程度とかならずしも平行して増加せず, Alz 型老年痴呆に, むしろ顕著にみられた。この成績はこれまでの諸報告で, 老人斑の発現が Alz 型痴呆のマーカーとして, より有用であるとされている成績に一致する。

本研究の一部は, 厚生省神経疾患委託研究, 愛知医科大学特定研究費補助金などの研究助成によった。

文 献

- 1) 朝長正徳, 内田洋子 : 神経系の老化, 蛋核酵 29 : 1617-1632, 1984.
- 2) 朝長正徳 : 老年期における痴呆と脳病変, 一脳血管性痴呆に関する臨床病理学的一考察一, 日老医誌 13 : 205, 1976.
- 3) 平井俊策 : 老化と痴呆, Geriat Med 22 : 1127-1133, 1984.
- 4) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. American Psychiatric Association. Washington DC, 1980, 111.
- 5) 柄澤昭秀 : 老年期痴呆の疫学, 精神科 MOOK, 長谷川和夫 編, 金原出版, 東京, 1984, 99-112.
- 6) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光 : 老人の痴呆診査スケールの検討, 精神医学 16 : 965-969, 1974.

- 7) 松下正明, 石井 毅: 多発梗塞性痴呆をめぐる2, 3の問題. 精神医学 21 : 613—624, 1979.
- 8) Ball MJ: Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia. A quantitative study. Acta Neuropath (Berl) 37 : 111—118, 1977.
- 9) Mountjoy CQ, Roth M, Evans NJR, Evans HM: Cortical neuronal counts in normal elderly controls and demented patients. Neurobiology of Aging 4 : 1—11, 1983.
- 10) Tomlinson BE, Irving D, Blessed G: Cell loss in the locus ceruleus in senile dementia of Alzheimer type. J Neurol Sciences 49 : 419—428, 1981.
- 11) Bondareff W, Mountjoy CQ, Psych MRC, Roth M: Loss of neurons of origin of the adrenaergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. Neurology 32 : 164—168, 1982.
- 12) Meier-Ruge W, Ulrich J, Stahelin HB: Morphometric investigation of nerve cells, neuropil and senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type. Arch Gerontol Geriatr 4 : 219—229, 1985.

Abstract

Morphological Studies of the Hippocampus of 100 Elderly Females in Relation to Age and Grade of Dementia

Tsuneko Sato, Yoshitake Ito, Toshiaki Mizuno, Hisashi Tauchi,
Toshiaki Inagaki* and Toshiyuki Yamamoto*

The number of the nerve cells, appearance of Alzheimer's neurofibrillary tangles and of senile plaques in the hippocampus of 100 female autopsy cases aged 56~101 were compared in relation to age and grade of dementia. The number of nerve cells of granular and pyramidal layers decreased significantly with age,

however, the decrease in number did not necessarily correlate with the grade of dementia. Appearance of Alzheimer's neurofibrillary tangles was increased in grade with age and with grade of dementia of all types. Appearance of senile plaques increased in grade only in cases with dementia of Alzheimer's type, but not in case with cerebrovascular type of dementia.

key words: *hippocampus, cell number, Alzheimer's tangle, senile plaque, dementia*
(Jpn J Geriatr 26: 594—601, 1989)

Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi, Japan

*Nagoya Koseiin Geriatric Hospital, Nagoya