

## 第4回 信州 NeuroCPC

平成23(2011)年7月26日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

### 症例1 臨床診断：孤発性筋萎縮性側索硬化症

- ・司 会：羽生憲直（飯田市立病院・神経内科）
- ・臨床所見：永松清志郎（伊那中央病院, 現：信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
- ・剖検・病理学的診断：藤原正之（伊那中央病院・臨床病理科）（紙上報告）
- ・神経病理所見：小柳清光（信大・神経難病学）
- ・質問/コメント：吉田邦広（信大・神経難病学）

#### 臨床所見

死亡時86歳, 男性。既往歴は特記なし。X-1年10月頃(84歳)から右下肢筋力低下を自覚, 徐々に症状進行し, 歩行困難となった。X年4月に伊那中央病院整形外科を受診。診察上は右下肢優位の痙性対麻痺, 四肢腱反射低下を認め, 脊椎MRIでL5すべり症を認めたが症状と合致せず, 4月同院神経内科を受診, 筋萎縮性側索硬化症(ALS)疑いで5月入院。一般身体所見は異常なし。神経学的所見では意識レベル Glasgow Coma Scale E4V5M6(清明)。眼球運動は異常なし。眼輪筋・口輪筋正常。舌は挺舌良好, 偏位なし, 萎縮なし, 線維束攣縮なし。構音障害なし。徒手筋力テストでは両側上肢5だが, 腸腰筋3/4, 大腿四頭筋4/5, 大腿屈筋4-/4, 前脛骨筋3/4, 腓腹筋3/4。右大腿に筋萎縮あり, 線維束攣縮なし。歩行は痙性歩行, 独歩不能。腱反射は上腕二頭筋反射正常, 上腕三頭筋反射↑/↑, 膝蓋腱反射↑↑/↑↑, アキレス腱反射↑/↑。バビンスキー反射±/±。指鼻試験異常なし, 膝踵試験異常なし, 回内回外運動異常なし。血液検査は血算, 生化, 自己抗体異常なし。髄液検査は異常所見なし。画像検査では頭部MRIでは水頭症あるものの, 脳占拠病変, 異常信号なし。脊椎MRIで頸胸椎に明らかな脊柱管狭窄や脊髄高信号変化なし(図2A, B)。L5ですべり症あるが, 腰椎の信号変化なし(図2C-E)。神経伝導速度では, 右正中神経, 尺骨神経に異常なし。右腓骨神経はno response。針筋電図では右上下肢被検筋で巨大電位, 多相性電位あり(図2

F, G)。舌筋では神経原性変化なし。進行する下肢筋萎縮, 筋力低下, 両上下肢腱反射の亢進, 神経生理検査で上下肢に神経原性変化を認め, 画像検査, 血液検査で錐体路障害を来す原因を認めなかったことから, ALSと診断し, リルゾール内服を開始。以後伊那中

**第4回**  
**信州NeuroCPC**

**症例1 臨床診断：孤発性筋萎縮性側索硬化症**  
(症例：86歳、男性)

主治医：永松清志郎（伊那中央病院, 現：信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）  
一般病理：藤原正之（伊那中央病院・病理検査）（紙上報告）  
神経病理：小柳清光（信大・神経難病学）  
司 会：羽生憲直（飯田市立病院・神経内科）

**症例2 臨床診断：家族性筋萎縮性側索硬化症**  
(症例：59歳、男性)

主治医：中川真一（信大・第三内科, 現：安曇総合病院）  
一般病理：増本純也（信大・分子病理学）  
神経病理：日根野晃代（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）  
小柳清光（信大・神経難病学）  
司 会：大原慎司（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）

**特別講演：ALSの病理：  
TDP-43の発見とその後**

演 者：高橋均（新潟大・脳研・病理学）  
司 会：小柳清光（信大・神経難病学）

日時：2011年7月26日(火) 午後5時から

場所：信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室  
医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を開示しております。観覧ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。

問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳(おやなぎ)清光  
電話：0263-37-3185 (内線 5731)  
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

図1 第4回信州NeuroCPCポスター

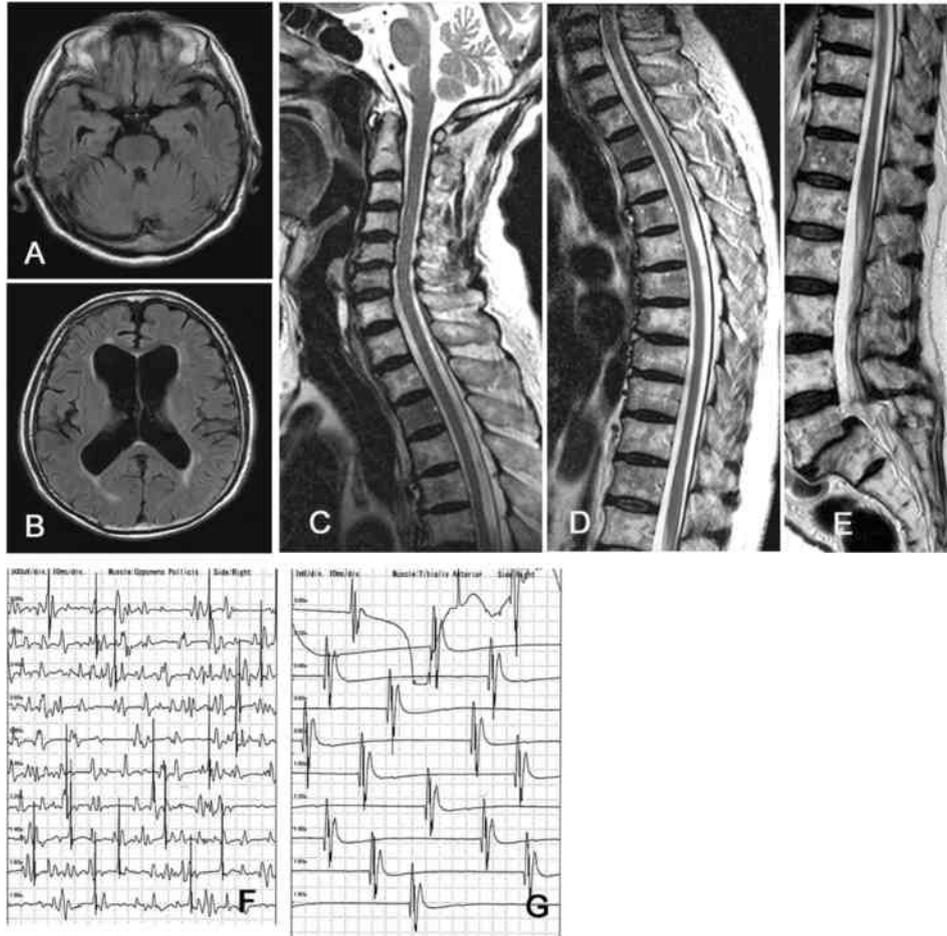


図2 症例1。A, B, 頭部 MRI：水頭症あり，脳占拠病変と異常信号なし。C, D, E, 脊椎 MRI：腰椎ですべり症。脊柱管狭窄や脊髓高信号変化なし。F：拇指内転筋，G：前脛骨筋：針筋電図：右上下肢被検筋で巨大電位，多相性電位あり。

央病院神経内科にて外来フォローとなった。X年7月頃には歩行不能となり，その後両上肢の筋力低下，球麻痺も出現。X+1年2月より経口摂取不能，当院入院して胃瘻造設。入院中も肺炎を繰り返すため，5月に気管切開施行，在宅退院。6月急性肺炎にて再入院，抗生剤治療を行い，在宅酸素療法導入して退院。7月12日，心肺停止状態で当院へ救急搬送。来院後も心肺停止の状態で，同日13時4分死亡を確認。

**検索希望事項**

筋萎縮性側索硬化症の診断に合致する所見はあるか。

**剖検・病理学的診断**

(主診断) 筋萎縮性側索硬化症

(合併病変・副病変) 1. 就下性肺炎+慢性肺気腫高度 (左330 g, 右330 g), 2. 気管支切開創, 3. 微小心筋梗塞, 4. 心嚢水, 5. 両肋骨骨折, 6. 膀胱炎, 7. 前立腺肥大, 8. 諸臓器萎縮 (心褐色変性300 g, 肝700 g, 腎：左右140 g, 副腎)

**神経病理所見**

検索の対象は，固定後の大脳小脳，脳幹，および上部胸髄から仙髄と馬尾を含む脊髄，さらに大脳円蓋部を覆う硬膜の一部，下垂体とともに採取されたトルコ鞍，および上下5 cm，厚さ1 cm程度に鋸断された骨片5個である。

**肉眼所見：**円蓋部を覆う硬膜の厚さは軽度増して見え，硬膜下面是軽度黄色調で薄い新生膜が認められる。上矢状静脈洞は空虚で血栓や腫瘍性病変は認められない。

固定後の脳重量は計1,210 g。大小脳は固定時に上下方向に圧平されたと思われる，脳の底面は押しつけられたように扁平化している。左右の大脳半球はほぼ対称で，運動野は明瞭に分別され，形成異常は見られない。運動野を含む両側前頭葉で脳溝が軽度開大し，左右の大脳円蓋部を覆うクモ膜が若干白色調を帯びている。両側前頭葉および側頭葉下面でも脳溝が軽度開大している。小脳半球と扁桃は扁平化し延髄を緊密に取り巻

いて大槽の隙間は殆ど見られない。しかしこれが脳圧亢進による所見か、固定時のartifactによるかは明瞭ではない。扁桃ヘルニアは認めない。右鉤には切痕が形成され内側に7mm程度突出している。延髄錐体の前方への膨らみが減少している。一方オリブ核の膨らみは保たれて見える。左右の椎骨動脈、脳底動脈、上小脳動脈、後大脳動脈に動脈硬化性所見は認めない。視神経および第3脳神経の太さに異常は認めない。

大脳、小脳、脳幹の断面の所見では、運動野皮質の厚さがごく軽度減少して見える。大脳白質は軽度萎縮し、脳梁体部の厚さは軽度減少している。側脳室および第3脳室が中等度拡大し、中脳水道は軽度拡大している。側脳室前角部分は均一な赤色調を示す。右直回で皮質から白質方向にくさび型の小さな軟化巣を認める。この部分の脳表は平滑である。中脳では大脳脚がやや萎縮性である。黒質緻密層の黒色調に異常ない。延髄錐体は、断面では萎縮は明瞭ではないが白色調である。青斑核の色調と小脳歯状核に異常は見られない。

脊髄は全体に萎縮している。頸膨大は軽度ないし中等度、腰膨大は中等度その膨らみを減じている。前根の太さは、頸髄前根は中等度萎縮しているが、腰髄膨大部および第1仙髄では前根の萎縮は明瞭ではない。**組織学的所見**：硬膜に著変は見られない。大脳円蓋部を覆うクモ膜は線維性に肥厚し、ヘモジデリンが散在性かつ広範囲に見られる。

脳回に直角に標本化された大脳運動野 No. 1～4で、ベッツ細胞は著明に脱落/萎縮している(図3G)。運動野皮質下白質および内包後脚では多数のマクロファージが見られ(図3A, H)、それらは大脳脚(図3B)から橋底、延髄錐体(図3C)、脊髄の側索と前索(図3D-F)へ連続している。

動眼神経核、滑車神経核に神経細胞脱落は見られず、プニナ小体は認められない。黒質に神経細胞脱落、レビー小体は認められない。中脳中心灰白質は軽度のグリオーシスを示す。青斑核で神経細胞がやや少なく見えるが、神経原線維変化、レビー小体は見られない。顔面神経核の神経細胞脱落は軽度で多数のプニナ小体(図3J)が見られ、舌下神経核では著明な神経細胞脱落と多数のプニナ小体が見られる(図3K)。疑核運動ニューロンには多数のTDP-43免疫染色陽性スケイン封入体が見られる(図3M)。迷走神経背側核、橋核、歯状核、小脳プルキンエ細胞に脱落は見られない。歯状核にグルモース変性は認められない。錐体は著明な有髄線維の脱落を示すが、錐体の萎縮は軽度である(図3C)。

第4および第7頸髄の前角細胞の脱落は中等度で残存前角細胞は著明に萎縮している(図I)。プニナ小体とTDP-43陽性封入体が少数見られる。前根の有髄線維の脱落は中等度で、第7頸髄前根に神経膠束(glial bundle)が見られる。クラーク柱では多数のスフェロイドが見られ、第10胸髄では前正中裂に線維腫(neuroma)が、前角細胞にTDP-43封入体が認められる。腰髄の前角細胞脱落は中等度だがリポフスチンが著増している。多数のスフェロイドが認められる(図3L)。仙髄でも前角細胞脱落は中等度である。皮質脊髄路の変性は、側索、前索で明瞭である。頸髄後索に限局性のマクロファージの集簇が見られる。第7頸髄と腰髄神経節に著変は見られない。採取された骨格筋では神経原性萎縮が見られる。軽度：横隔膜、腸腰筋、中等度：上腕筋、大胸筋、大腿三頭筋、高度：胸筋、腹直筋である。

数mm大の陳旧性梗塞が右中前頭回皮質、右直回、左下側頭回で認められる。尾状核、被殻、淡蒼球では血管周囲腔が中等度開大している。淡蒼球の動脈壁には石灰化が見られる。尾状核、被殻の大型神経細胞は萎縮して見える。視床内側核に軽度のグリオーシスが認められる。マイネルト核、乳頭体には異常ない。

$\alpha\beta$ 免疫染色で、アミロイド血管症(図3N)が脳表と大脳皮質で広範囲に認められる。程度は軽度ないし中等度。老人斑が側頭葉や後頭葉皮質に散在性に認められる。リン酸化タウ免疫染色等で海馬傍回に少数の神経原線維変化とやや多数のスレッドが認められる。HEおよびシヌクレイン免疫染色でレビー小体などの陽性構造物は認められない。

#### 神経病理所見のまとめ

1. 筋萎縮性側索硬化症(孤発性古典型)
2. アミロイド血管症
3. 脳梗塞(小型、多発性)

#### 神経病理学的考察

本症例では、上位運動ニューロンの脱落と皮質脊髄路の変性、下位運動ニューロンのプニナ小体、TDP-43封入体、リポフスチンの増加、前角の腫大軸索など、典型的な孤発性(古典型)筋萎縮性側索硬化症(ALS)の所見が見られる。上位運動ニューロン脱落/萎縮は高度で、皮質脊髄路変性は中等度。下位運動ニューロン脱落は頸髄、腰髄では中等度。プニナ小体とスフェロイドは多数。また下位運動ニューロン脱落の程度と四肢筋萎縮の強さとは概ね均衡しているように思われる。脊髄病変の強さは、全体として中等度と考えられる。

神経細胞変性が運動ニューロンにほぼ限られること、

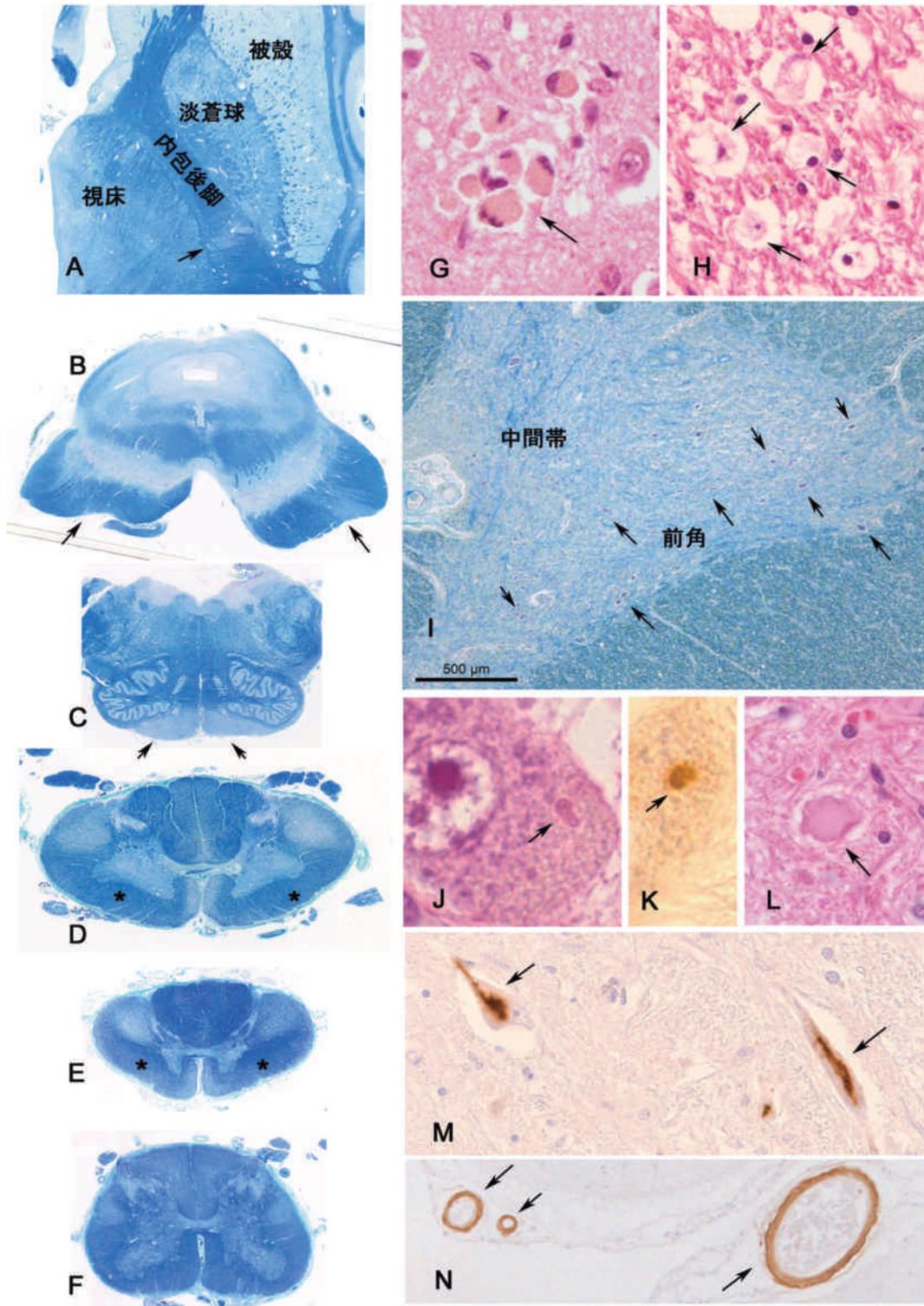


図3 症例1。A：視床，内包，淡蒼球，被殻を含む水平断。内包後脚の変性（矢印）。B：大脳脚の変性（矢印）。C：錐体の変性（矢印）。D：第7頸髄。側索，前索の変性と前側索（\*）の軽度の淡明化。E：第10胸髄。側索，前索の変性と前側索（\*）の軽度の淡明化。F：第4腰髄。側索の軽度の変性。A-F：KB染色。G：運動野皮質のマクローファージの集合（ベッツ細胞の墓標：矢印）。H：内包のマクローファージ（矢印）。G，H：HE染色。I：第7頸髄。前角細胞の脱落は中等度で，残存前角細胞（矢印）は著明に萎縮。KB染色。J：顔面神経核のプニナ小体（矢印：HE染色）。K：舌下神経核のプニナ小体（矢印：シスタチンC免疫染色）。L：第4腰髄のスフェロイド（腫大軸索：HE染色）。M：疑核のスケイン封入体（矢印：リン酸化 TDP-43免疫染色） N：後頭葉クモ膜下腔のアミロイド血管症（矢印：A $\beta$ 免疫染色）。

TDP-43封入体が下位運動ニューロン以外では殆ど見られないこと、から、死亡時点では「認知症を伴うALS」や「多系統病変型ALS」ではない。仮に長く存命されたとしても、これらへ進展する可能性は乏しいように思われる。

多発性脳梗塞の成因は明確ではないが、その多くが大脳皮質およびその近傍の白質に位置していること、脳動脈硬化が軽度であること、から、微小血栓による塞栓症あるいはアミロイド血管症による可能性を疑いたい。

## 討 論

### 臨床所見について

小柳：この患者さんの脳幹部下位運動ニューロンでは、顔面神経核では神経細胞脱落は比較的軽度でしたが、舌下神経核が強く障害されていました。この患者さんは臨床的にはBulbar typeだったのでしょくか、また顔面の動きはいかがでしたか。

永松：この患者さんは下肢麻痺で発症し、最終的には球麻痺が強くなりました。顔面の動きには顕著な障害は認めませんでした。

羽生：患者さんはご高齢です。ALS以外にも何か合併症がありましたか。

永松：この方は85歳を超えて整形外科にかかるまで医療機関にかかったことのない患者さんで、高血圧や糖尿病も認められない健康な方でした。また患者さんは大きなご家庭を切り盛りされており、最後まで知的な面はしっかりされていました。

小柳：患者さんは84歳発症のALSとのことですが、30数年前には、このようなご高齢での発症は極めて稀でした。昔と比べるとALSの患者さんは全体として増えているのでしょうか。

吉田：世界的に発症年齢が高齢化していることは確実に言えると思います。発症総数がどれくらい増えているかに関してはわかりません。

### 一般病理学所見について

小柳：この患者さんの心臓には微小梗塞が記載されており、脳にも小さな梗塞があります。しかし患者さんの脳では動脈硬化は軽度ですので、微小塞栓やアミロイド血管症が脳梗塞を惹起した可能性を考えておりました。心臓の微小梗塞の原因について臨床/一般病理学的にはいかがでしょうか。

永松：ALSが進行している中でADLの低下に伴って肺炎を繰り返し、肺炎に伴う血液凝固系の亢進などがあった可能性は考えられます。一方、脳梗塞が原因と考えられる臨床症状はありませんでした。

羽生：不整脈は確認されていませんでしたでしょうか。永松：私が見たところではありませんでした。

### 神経病理所見について

羽生：大脳皮質のベッツ細胞が脱落または萎縮していたということですが、ベッツのような大きな細胞が萎縮して生存し得るのでしょうか。

小柳：正常状態では、ベッツ細胞は周囲の神経細胞よりは際立って大きいのですが、ALSでは半分くらいに萎縮するという所見は良く見られます。しかしもっと萎縮しますと周りのニューロンと大きさが同じになり、それらのニューロンと混じり合ってしまう、「これが萎縮したベッツ細胞だ」と断定できなくなります。従ってご質問に対する、「ベッツ細胞は極めて萎縮しているが生きている」という解析は、現時点ではできません。一方、ベッツ細胞を形どったマクロファージ集合の集合像（ニューロノファジー（neuronophagy））（図3G）はALSではしばしば確認され、「神経細胞の墓標」と看做されており、本症例でも見られます。ベッツ細胞が死んで脱落する、という事象は、ALSでは確かな事柄と思われま。

羽生：この方は病態が比較的軽いうちに亡くなられたのではないかというご発表でしたが、頸髄などでは、後索が保たれているのですが側索と前索、およびそれ以外の伝導路も染色性がやや薄い感じがします。ALSの病変が進行すると、脊髄では後索以外の白質、つまり側索と前索およびそれ以外の白質の染色性も薄くなることが知られています。それは上行路の変性も加わるということでしょうか。

小柳：孤発性ALSの脊髄病変の強さ（進行程度）を量るポイントは、現時点では4項目考えられます。1. 側索の変性程度、2. 羽生先生が今仰った、後索、側索、前索以外の「前側索」の変性程度、3. 脊髄運動ニューロンの脱落程度、4. TDP-43陽性スケイン封入体、プニナ小体、スフェロイド（前角の腫大軸索）の有無と量、です。1. 側索の変性程度は、上位運動ニューロンの萎縮あるいは脱落の程度を示します。本症例では中等度。2. 前側索の変性については多くの方が研究しておられ、前側索の有髄線維の多くは、脳幹の網様体から脊髄へ下行する「網様体脊髄路」と脊髄同士を結ぶ「脊髄固有束」、ならびに脊髄視床路や脊髄小脳路などの上行路であることが知られてきました。これらのうち網様体脊髄路の起始ニューロンは脳幹網様体に存在し、ALS患者さんがレスピレーターなどで長く生存すると脳幹網様体の神経細胞が傷害され、その結果、前側索が変性します。脊髄同士を結ぶ脊髄

固有束の起始ニューロンは前角背側の間帯に存在します。前角細胞が完璧に消失してしまっていて、長い経過が経ちますと、中間帯のニューロンも脱落して、その結果前索側索が変性します。この患者さんの場合、羽生先生が仰るように、前側索の染色性が減少していますが軽度で、中間帯の神経細胞と、延髄・脳幹網様体の神経細胞の脱落がそれほど強くないことと対応して居ます。3. この患者さんでは前角細胞脱落は中等度で、脊髄中間帯の神経細胞は萎縮・脱落とも軽度、というステージです。4. プニナ小体やスケイン封入体、

スフェロイドは、前角細胞が残存している症例では比較的数量が多く、前角細胞が強く脱落した症例では稀です。本症例ではプニナ小体が多く、スケイン封入体もスフェロイドも比較的数量が見られます。つまり、この患者さんの ALS の病変のステージは、「全体として比較的早期」、という評価ができるかと思います。羽生：高齢発症の ALS は最近は増えています。なかなか剖検まで行ける例が少ないかと思いますが、本症例では最後までフォローし剖検が行われていて素晴らしいと思います。

## 症例2 臨床診断：家族性筋萎縮性側索硬化症

- ・ 司 会：大原慎司（まつもと医療センター中松本病院・神経内科）
- ・ 臨床所見：中川真一（信大・第3内科，現；安曇総合病院）
- ・ 剖検・病理学的診断：増本純也（信大・大学院分子病理学分野）
- ・ 神経病理所見：日根野晃代（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）  
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・ 質問/コメント：羽生憲直（飯田市立病院・神経内科）  
関島良樹（信大・遺伝子診療部）  
塚越 廣（信大・第3内科）  
森田 洋（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）  
中山 淳（信大・大学院分子病理学分野）  
柳川宗平（クリニックやながわ）  
吉田邦広（信大・神経難病学）  
中村昭則（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

### 臨床所見

死亡時59歳，男性。家族歴に父・弟，父親の兄弟に類似の症状がみられている。20歳時右肩骨折，52歳時胃潰瘍で胃切除術。X年11月末（58歳）左下肢の倦怠感が出現し，以降仕事であまり無理ができないようになり歩行も疲れやすくなった。X+1年5月初旬に左眼の疼痛と流涙を自覚し，近医受診し顔面神経痛と言われた。5月末左手背側骨間筋の萎縮を認め，6月左第2指の脱力を自覚した。8月左第1指の動きが悪くなり，顔面筋のびくつきがあり疼痛も伴った。8月末左手首にも力が入りにくくなり，舌がまわらない感じを自覚した。両側下肢と左上腕の筋のびくつきがみられるようになった。9月末腰周囲の筋萎縮・筋力低下も出現し，構音障害が著明となった。10月初旬歩行困難が著明となりしゃがみ立ちができなくなった。食事中水分でむせ，口角より食物がこぼれるようになり閉口困難となった。X+1年10月10日閉眼不能となった。

10月18日当科入院となった。

入院時現症では一般身体所見に明らかな異常なし。神経学的所見では意識清明。閉眼・閉口不能，著明な構音障害あり。舌の運動低下，胸鎖乳突筋筋力低下を認めた。四肢は線維束攣縮を伴う遠位筋優位の中～高度の筋萎縮と筋力低下を認め，握力は右4kg・左0kgであった。深部腱反射は上肢亢進，下肢は膝蓋腱反射亢進，アキレス腱反射消失であり，バビンスキー反射は両側陽性であった。左尺側の触痛覚低下，下肢の振動覚低下を認めた。入院時は明らかな膀胱直腸障害，自律神経障害は認めなかった。血液検査は明らかな異常なし。頸椎レントゲンでC5骨棘形成を認めた。肺活量の低下あり。筋電図では全体に運動単位の減少，一部の筋で高電位を認めた。

入院後11月4日握力は両側0kg。11月19日便失禁あり。11月20日自力で体位変換不能。12月2日嚥下障害著明。12月3日呼吸困難著明となり気管切開術施行

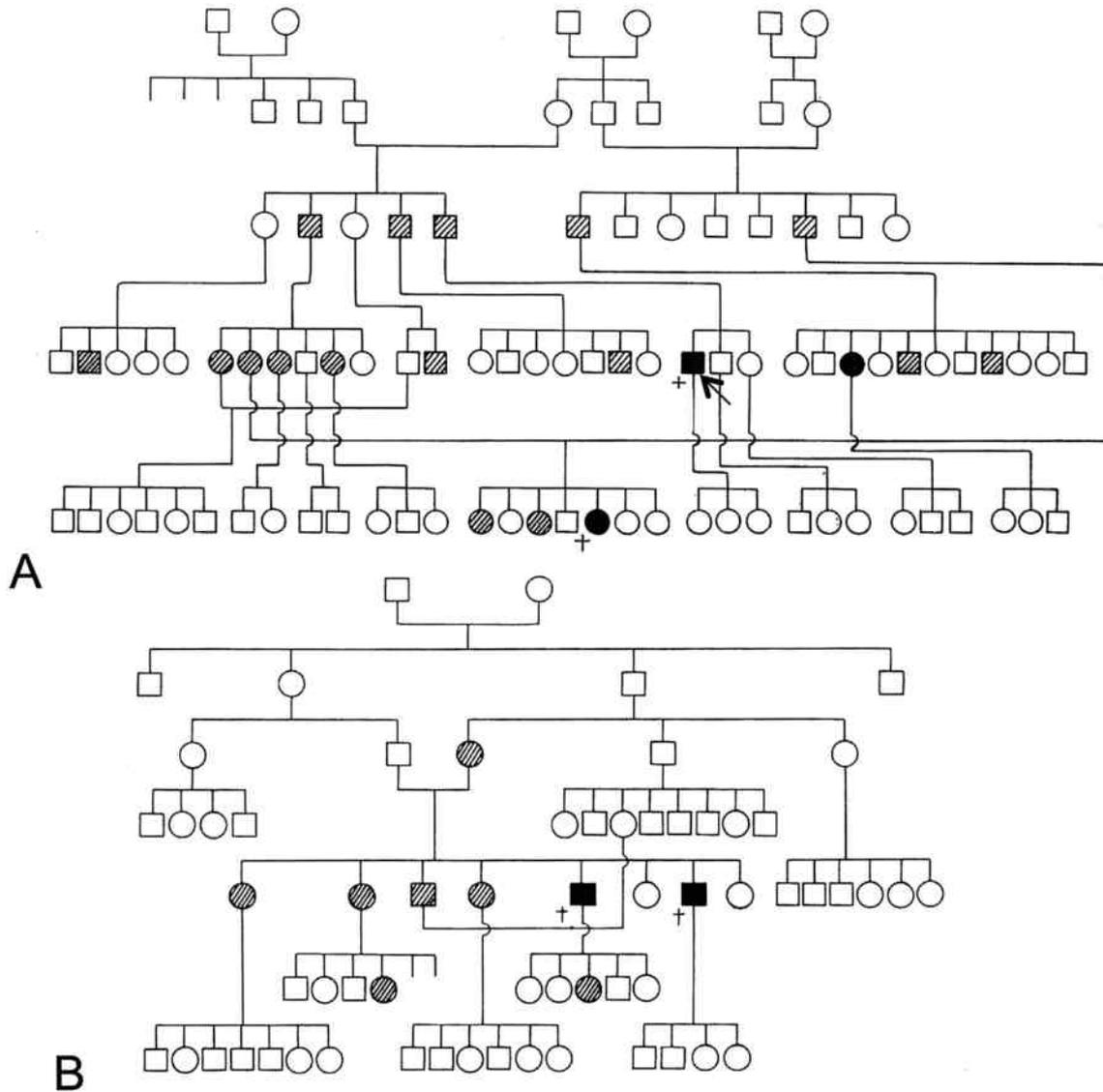


図4 症例2。A：家系図。症例2は矢印。B：同地区に見つかった同様の症状を認める家系の家系図。丸：女性，四角：男性。黒：ALS，斜線：ALS疑い。+：剖検例（塚田直敬，藤森直春，小口喜三夫，塚越廣：家族性筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的研究-孤発性筋萎縮性側索硬化症との対比。神経内科9：573-583，1978より引用）。

したが、呼吸状態は改善されず意識障害が出現したため人工呼吸器を装着。12月9日右肺炎，左上肢腱反射は消失。12月18日舌萎縮進行，左上肢筋力はMMT 0となり，筆談不能となった。次第に顔面を含む全身の筋萎縮・筋力低下，深部反射減弱が進行し，X+2年1月4日左下肢筋力はMMT 0，下肢腱反射消失。1月6日胸部X-pで右肺に浸潤影を認め，縦隔は右へ偏位。1月23日右上肢筋力はMMT 0。1月30日咽頭反射消失。膀胱機能検査では残尿210 ml，膀胱内圧測定では初発尿意50 ml（正常200 ml前後），最大尿意50 ml（正常500~700 ml）と瘻性膀胱の所見。X+2年2月28日気道閉塞のため2分間呼吸停止。3月6日

右上肢腱反射消失。3月11日眼球運動制限出現し，首の回旋がほとんど不能。3月13日四肢筋力MMT 0。3月20日褥創出現（右殿筋，両肘後面，以降拡大）。3月22日気道閉塞のため意識消失。3月27日左下肺野にも浸潤影。4月2日換気不全のため意識低下。4月4日線維束攣縮が舌のみとなった。5月14日血圧低下し，ジキタリス投与。8月22日血圧低下し同日20時02分死亡確認。家族の了承を得て病理解剖を行った。全経過21カ月。

後にこの家系内に同様の症状を呈する患者が多く確認され（図4A），同地区に同様の家系が見つかった（図4B）。

## 検索希望事項

1. 神経病理学的診断
2. 感覚障害と神経因性膀胱の原因

### 剖検・病理学的診断

身長160 cm, 体格は中等大で栄養状態は不良の男性屍。頸部に気管切開後のカヌラ痕が認められる。咬筋と舌の萎縮が認められる。体幹の皮下脂肪はほとんどなく, 四肢と体幹の筋萎縮が著しい。背部の両側の肩甲骨の上下と臀部および仙骨部に褥瘡が認められる。胸腔には, 淡黄色透明の胸水が認められ, 両肺の線維素性癒着が認められる。腹腔後腹膜臓器では, 肝腎に鬱血が認められる。

(主診断) 1. 筋萎縮性側索硬化症: 脊髄前根の萎縮, 前角細胞の脱落, 骨格筋全般の群集萎縮, 2. 脳萎縮

(副診断) 1. 線維素性胸膜炎: 胸水貯留 (左750 ml, 右500 ml), 2. 無気肺 [右肺下葉 (図5A)], 3. うっ血 [肝1050 g (図5B), 左腎240 g, 右腎190 g], 4. 褥瘡, 5. 気管切開術後。

### 神経病理所見

ブレインカッティングは信州大学医学部第2病理学講座で行われ, 今回の NeuroCPC に際して日根野, 小柳らが所見を再検した。脳重は記載なし。肉眼像はクモ膜肥厚と大脳のほぼ左右対称性のびまん性軽度萎縮と脳溝開大がみられ, 断面では側脳室と第三脳室の拡大を認めたとの記載がある。

組織学的検索では, 運動野のベッツ細胞は確認できなかったが, 脳幹の錐体路は保たれてみえた (図6A)。動眼神経核は保たれていた (図6C) が, 顔面神経核には神経細胞の高度脱落を認めた (図6D)。脊髄の萎縮は強くはなかった (図6B)。脊髄の前角細胞は高度に脱落していた (図6E)。側索は海綿状変化を認めたが, 変性の程度は前角細胞脱落の程度に比べ軽度であった (図6B)。仙髄を観察したが, 神経細胞が脱落したためか, オヌフ核は同定できなかった。脊髄前角細胞は高度に脱落していた。残存する前角細胞には Lewy body-like inclusion を認め (図6F), 免疫染色ではユビキチン (図6G), superoxide dismutase (SOD1)陽性であった (図6H)。また, 孤発性筋萎縮性側索硬化症で認められるプリナ小体は認めず, TDP-43陽性封入体もみられなかった。これらの所見より本症例は SOD1変異を伴う家族性筋萎縮性側索硬化症の可能性が考えられた。

大脳・小脳の変化は乏しく明らかな虚血性変化は認めなかったが, 視床は萎縮しており, Holzer 染色で

グリオシスの所見であった。また GFAP 免疫染色でも視床内側核や視床下部に反応性アストロサイトを多数認めた (図6I)。他の大脳皮質や基底核ではグリオシスははっきりしなかった。

脊髄には肥大した反応性アストロサイトが目立った (図6J)。孤発性 ALS (症例1, 図6K) と比較するとアストロサイトの変化は高度であった。

その他の所見として, 胸髄に神経腫を認めた。加齢性変化として, 老人斑, 神経原線維変化, レビー小体, TDP-43沈着は認めなかった。

### 神経病理所見のまとめ

1. 家族性筋萎縮性側索硬化症 (FALS): 脊髄前角細胞高度脱落, 側索変性, 前角細胞 Lewy body-like hyaline inclusion (Ub, SOD1免疫染色陽性), プリナ小体 (-), TDP-43 (-)
2. 視床内側核・視床下部のグリオシス・萎縮
3. その他: 胸髄神経腫

## 討 論

### 臨床所見について

羽生: 私もこの患者さんも受け持ちましたし, 他のこの家系の方も何名か診療していますが, ほぼ同じ年齢で, 同様の初発症状で発病されること, 膀胱障害・感覚障害があるということに気付いていました。

大原 (司会): 膀胱機能障害は持続性のものであったのでしょうか。ALS では寝たきりとなると, しばしば留置カテーテルが使われるので, 失禁がわからなくなります。

中川: 入院されていた当時はカテーテルではなくオムツを使用していたので尿失禁が分かったと思います。

大原: 眼球運動障害があったようですが, コミュニケーションが取れなくなり total locked-in state に近い状態になったのでしょうか。

中川: 高度な眼球運動障害ではありませんでした。外転が少しできない状態だったと思います。

大原: 意識障害が最後に生じたようですが, この原因はどうでしょうか。

中川: 痰がつまったことによる呼吸不全が何度もありましたので, 低酸素脳症を考えました。高度ではなかったように思います。ただ, コミュニケーションが段々とりづらくなってきていましたので, 意識障害の程度を評価するのは困難でした。

<本症例剖検後, 家系内で SOD1遺伝子 L106V 変異が確認された>

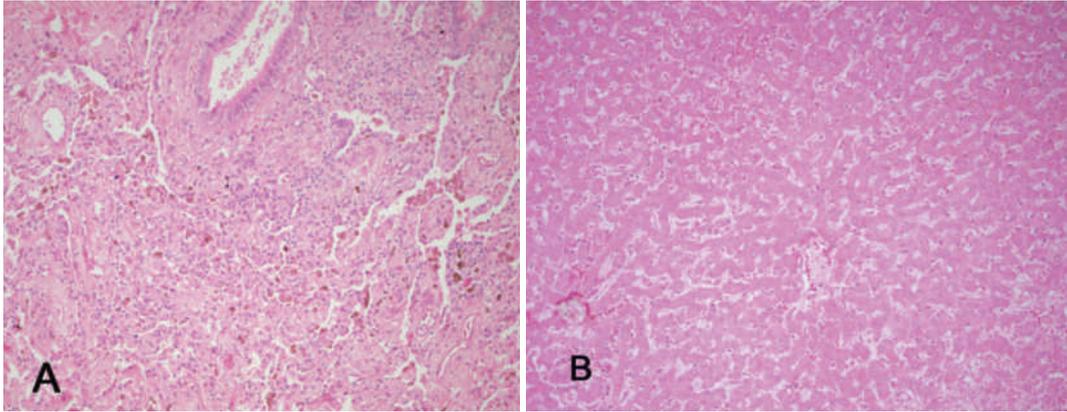


図5 症例2。A：左肺下葉の無気肺，B：肝右葉のうっ血（A，Bとも HE 染色）。

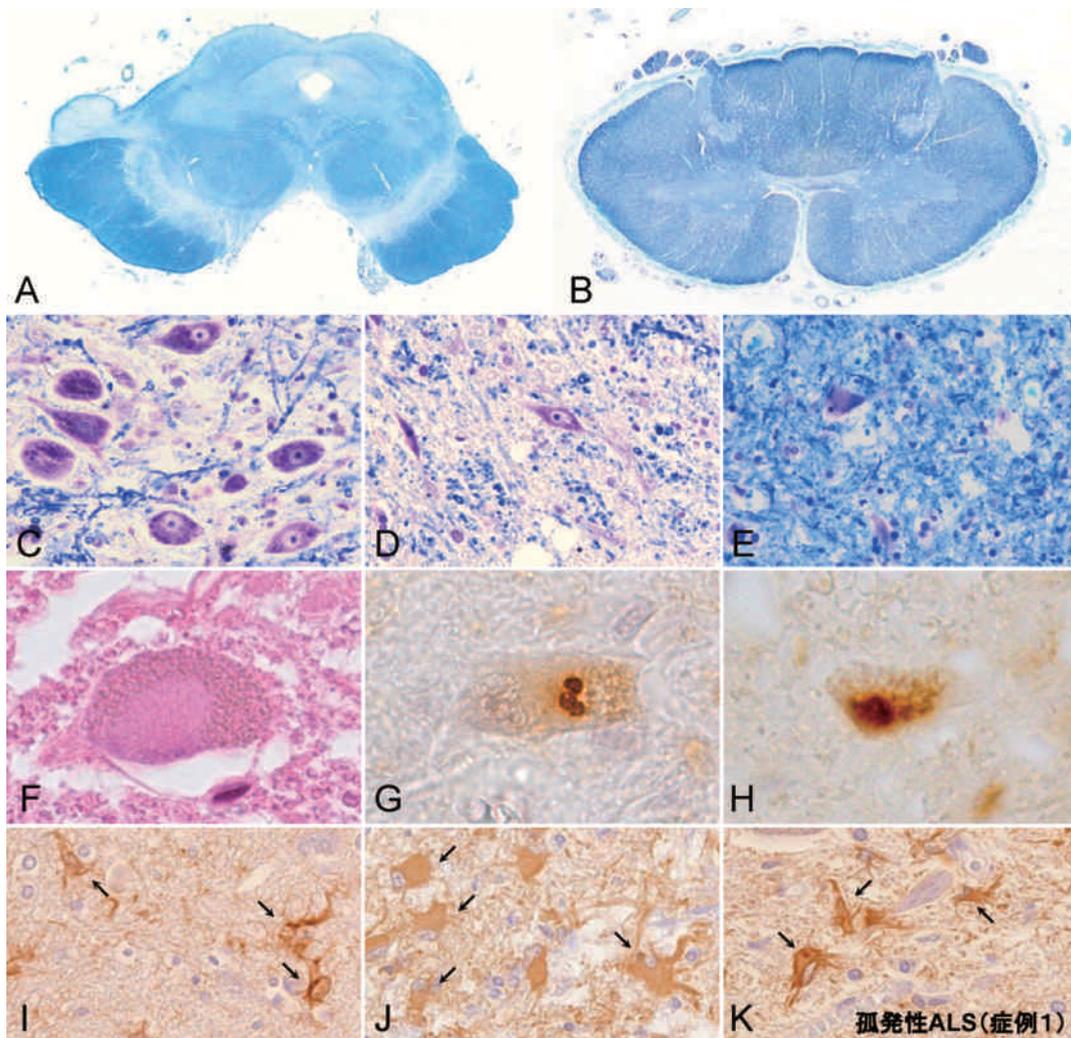


図6 症例2。A：中脳。錐体路は比較的保たれて見える。B：第7頸髄。強い萎縮は見られない。C：動眼神経核。神経細胞は保たれている。D：顔面神経核。高度の細胞脱落を認める。E：頸髄前角。前角細胞は高度に脱落している。(A-E：KB 染色，C-E：同倍率)。F-H：前角細胞。Lewy body-like inclusion。Ub，SOD1陽性である（F：HE 染色，G：Ub 免疫染色，H：SOD1免疫染色）。I：視床下部。反応性アストロサイトを認める（矢印）。J，K：腰髄前角。本症例では肥大したアストロサイト（矢印）を多数認めるが（J），孤発性 ALS（症例1）ではそれほど高度ではない（K）。（I-K：GFAP 免疫染色，同一倍率）

SOD1遺伝子 L106V 変異 2 家系24症例の臨床所見と  
5 剖検例の病理学的所見

本2家系は過去に塚田ら<sup>1)</sup>が報告しているが、当時遺伝子異常は同定されていなかった。我々は、本症例を含む家系(家系1, 図4A)と、塚田らが報告している同地区のもう一家系(家系2, 図4B)でSOD1遺伝子にL106Vの変異を見出した。これらの家系内の発症者24例(家系1:16例, 家系2:8例)の臨床所見とそのうち5例(家系1:2例, 家系2:3例)の剖検所見を検討した。臨床所見では、発症年齢は52.0±9.4歳(30-68歳)で経過は呼吸器非装着者では1.7±1.0年と急速であった。初発は一側下肢遠位が多く(24例中19例), 24例中4例で感覚障害を認め、11例で神経因性膀胱を認め、うち7例で過活動性膀胱の所見であった。髄液検査を施行した6例では全例で髄液蛋白の軽度上昇を認めた。神経生理検査施行12例中9例で運動・感覚神経伝導速度の低下を認めた。

神経病理学所見では脊髄前角細胞は高度に脱落していた。側索変性は進行例では高度であったが、前角細胞脱落と比較すると側索変性は軽い傾向であった。脳幹の錐体路も比較的保たれる傾向を認めた。顔面神経核、舌下神経核は細胞脱落がみられたが、動眼神経核・外転神経核は保たれていた。全例で残存した脊髄前角細胞はHE染色でballooningやLewy body-like hyaline inclusionを認めた。これらの前角細胞は免疫染色でリン酸化/非リン酸化neurofilament蓄積(ballooning)とユビキチン陽性、SOD1陽性所見を認めた。TDP-43陽性所見はみられなかった。クラーク柱、後索や後脊髄小脳路、脊髄視床路は進行例では障害されていたが、その変性は側索と比較し軽度であった。仙髄レベルの観察は行った症例もあるがそれらの症例ではオヌフ核は同定できなかった。また4例で視床内側核・視床下部のグリオーシスを認めた。大脳の他の部位では変性は目立たなかった。

過去にSOD1遺伝子L106V変異はブルガリア<sup>2)</sup>と京都<sup>3)</sup>で1家系ずつ報告されているが、病理所見の詳しい報告はなく、臨床所見も感覚障害や神経因性膀胱についての記載はない。SOD1遺伝子変異で神経因性膀胱の報告は散見されるが、オヌフ核・脊髄・橋・視床下部・前頭葉など広範に変性を認めており本家系の病理所見とは異なると考えられる。本家系の神経因性膀胱の原因は明らかにし得ていないが、膀胱機能には脊髄の自律神経や橋の他、大脳・基底核・視床下部などが排尿反射を持続的に抑制していることが言われて

表1 本家系の病理所見

		本家系 (SOD1 L106V)
視床	変性	+
視床下部	変性	+
ベッツ細胞	脱落	+/-
側索	変性	+/- ^
前角細胞	脱落	++
クラーク柱	神経細胞脱落	+/-
後脊髄小脳路	変性	-/+
後索	変性	-/+
Onuf核	細胞脱落	+?
SOD1封入体		+
TDP-43封入体		-
p/non p-neurofilament蓄積		+
Bunina小体		-?

おり、本家系における視床下部の変性が神経因性膀胱(過活動膀胱)に関連している可能性が考えられた。SOD1変異ALSには孤発性ALSと同様に運動ニューロンシステムにほぼ限局した病変を来たすタイプの他に、大脳に広範な変性を来たすタイプ(広範囲型)や後索に変性を来たすタイプ(後索型)が報告されている。本家系では症例によっては後索などの上行路の変性を認めるが、側索変性に比較すると軽度であり、大脳も視床内側核・視床下部の軽度変性を認めるものの他の部位に著明な変性は認められない。本家系は広範囲型・後索型とはいえ、基本的には孤発性ALSの病変分布に加えて視床や視床下部に比較的軽度な変性を示す群であり、この病変分布は今までの報告とは異なる所見である。

また側索変性に比べ、前角細胞脱落が目立つ傾向がみられた(表1)。この所見は他のSOD1遺伝子変異でも同様に認められる傾向であり、SOD1遺伝子変異ALSに共通した特徴と言えるかもしれない。SOD1遺伝子変異では、孤発性ALSと異なりプニナ小体は認めず、SOD1陽性封入体を認める。視床・視床下部の変性は他のSOD1遺伝子変異では報告されていない。

SOD1はすべての細胞の細胞質に大量に存在しているが、障害されるのは運動ニューロンを中心とした神経細胞で、SOD1遺伝子異常でALSが発症する病因や神経以外の臓器障害が何故起こらないのかは未だ不明である。今後さらなる検討を進める予定である。

## 文 献

- 1) 塚田直敬, 藤森直春, 小口喜三夫, 塚越 廣: 家族性筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的研究-孤発性筋萎縮性側索硬化症との対比. 神経内科 9: 573-583, 1978
- 2) Cudkowica ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, et al: Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 41: 210-221, 1997
- 3) Kawamata J, Hasegawa H, Shimohara S, et al: Leu106 → Val (CTC → GTC) mutation of superoxide dismutase-1 gene in patient with familial amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Lancet 343: 1501, 1994

## 臨床所見について

関島: 家族歴では、皆さんほぼ同じ年代で発症されているのでしょうか。それともばらつきがあるのでしょうか。

日根野: 2家系内の患者さんはほぼ40~60歳代で発症し、多くの患者さんが50歳代の発症です。経過も似ています。

森田: 神経生理検査をこの家系の何例かで施行したのですが、神経生理学的には ALS と診断できる人は一人もいませんでした。何故かと申しますと、ALSは普通、運動神経だけの障害で、針筋電図で再支配の所見がかなり見られますし、脱神経所見 (denervation) もあるのですが、この家系の患者さんではこれらの所見が乏しいのです。本家系の患者さんでは意外なほど再支配の所見が少なく、末梢神経伝導検査では運動神経伝導速度も遅く、運動誘発電位 (MEP) でも中枢伝導時間も延長しているのです。体性感覚誘発電位検査 (SEP) では上行路後索の潜時伝導時間も長くて異常です。この2家系の患者さん方は、神経生理学的には、脊髄の long tract といわれる部分がすべて障害されている、という所見でした。これを ALS と診断して正しいのか、前から気になっていました。また、錐体路徴候であるバビンスキー徴候や内反尖足位などの spasticity は、純粋な皮質脊髄路だけの障害よりも、より広範な下降路の障害で強く出現すると思います。この家系の方々のバビンスキー反射はどうだったのでしょうか。

日根野: バビンスキー陽性の方は多くいらっしゃいます。2家系19例で調べられており、9例が陽性でした。

増本: この家系で、他の SOD1 遺伝子変異 ALS とは

違う特徴的な症状などがあれば、教えて下さい。

日根野: 神経因性膀胱と感覚障害は、本家系に特徴的と考えられました。

## 遺伝学的問題点について

塚越: 私がこれらの患者さんを診察していた当時は、家族歴についてはこれほどは分かっていたように記憶しています。校長先生をされていた患者さんを記憶していますが、家族歴がある人で、その患者さんは自分もまもなく発症すると訴えられておりました。当時、診察した限りでは横隔膜の筋力低下が先行していた記憶があります。

柳川: SOD1 遺伝子 L106V 変異は、家系内で現在未発症の方の検査はされているのでしょうか。

日根野: 治療法がまだない疾患で、発症前診断には多くの問題があり、今は未発症者では調べていません。

柳川: 遺伝子異常があっても発病しないで一生過ごす人がいるのでしょうか。その一方家系内の方々は発症するのを覚悟して、家庭を持つことをためらっている方もいます。結果を知らない方が幸せとは必ずしも言えません。むしろ二分の一の確率であっても知っていた方が良い場合もあります。患者さんの希望を交えた検討も今後行って頂きたいと思います。

吉田: 一番の問題は浸透率が100%かどうかということだと思います。仮に未発症者の遺伝子を調べて変異があったとしても、発症しない可能性があれば、発症前診断の意義は薄れます。明らかに検査した患者さんに遺伝子変異がない場合はこの病気から開放される、という意味ではよいかもしれませんが、現実的に治療法のない病気ですので、発症前診断というのはかなりハードルが高いと思います。

中村: SOD1は遺伝子の変異によって浸透率が全く異なります。L106V 変異の浸透率のデータがあれば、非発症者の検査と告知への対応ができると思うのですが、家系中で非発症者の遺伝子診断は行われていけませんので浸透率が全く分かりません。従って家系内の非発症者が仮に L106V の遺伝子変異を持っていたとして、その人が発症するかどうかは現在では不明です。希望して遺伝子検査を受けたにも拘わらず、その方が遺伝子変異の存在を知ったことで精神的な変化がどのように出てくるか、ということも考えて置かなければなりません。その辺は非常にナイーブな内容なのではないかと思えます。

関島: 信大遺伝子診療部でカウンセリングを担当しております。本家系内の非発症者で遺伝子検査をやって

はいけないとは思いません。遺伝子診療部を訪れるほとんどの方が発症前診断を希望されて来られますが、カウンセリングしていくうちに検査を止める人もいます。ハンチントン病では受診した方々の3割位が検査を受けていますが、陰性であればリスクから開放されるというメリットがあります。まずは相談に来ていただいて、検査をしなくてもある程度安心が得られるとか、医療者との繋がりが得られたり、他のメリットが得られる場合もありますので、遺伝子検査のご希望があればご紹介頂ければと思います。

#### 神経病理所見について

羽生：膀胱障害の原因はオヌフ核の神経細胞脱落によるのでしょうか。視床下部の変性との関連はいかがですか。

日根野：家系内の剖検例が5例あり、今回、仙髄を光顕で観察しました。しかしオヌフ核をしっかり同定できた症例は1例もありませんでした。これは、前角の細胞脱落が高度で、オヌフ核も含めた神経細胞脱落が生じているのか、オヌフ核が正確に切り出されていないのかは判断しかねるからです。神経学的には、オヌフ核障害であれば尿閉-排尿障害になると思うのですが、本家系では過活動膀胱-頻尿になる方が多いので、オヌフ核など仙髄よりも上のレベルの障害が示唆されます。橋など脳幹には顕著な変性はありませんでしたので、視床下部も責任病巣として検討すべきではないかと考えました。

羽生：感覚障害は末梢神経障害に因るのでしょうか。

日根野：末梢神経の採取と標本化が不十分なので、どれくらい変性しているのか、病理学的所見はお答えはできません。神経生理検査では伝導速度が低下しているということが多くの症例で言われています。本家系の異常感覚は、末梢神経障害と上行路変性、視床病変が関与しているのではないかと思います。

羽生：感覚障害に関連して、他の *SOD1* 遺伝子変異 ALS とこの家系の ALS の脊髄病変で、違う点は何かありますか。

日根野：*SOD1* 遺伝子変異を示す家族性 ALS では、遺伝子変異によっては後索が障害される一群もあるのですが、本家系の剖検症例の脊髄所見は孤発性 ALS の病変分布とかなり似ていて、前角細胞が強く脱落しているけれども後索は比較的保たれているという所見です。併せて視床や視床下部などに比較的軽度な変性を示す症例群です。

大原：経過が早いということに関連しては、fascicu-

lation が非常に頻発しているということと、髄液蛋白が高値で、変性が速いと蛋白は上昇すると言われていきますので、本家系もそれに合致した所見かと思えます。日根野：先ほど呈示しましたように、本症例群の脊髄では、前角細胞の強い脱落があり、アストロサイトが異常に腫大して増生し突起を周囲に延ばしていました。このようなアストロサイトの腫大は、孤発性 ALS の程度を越えたもので、髄液蛋白の増加と関連した所見である可能性が考えられます。

大原：*SOD1* 遺伝子変異 ALS では、運動ニューロンだけではなく後索も含めた系統変性を示す家系もあるようですが、病的に後索の遠位と後索核はどうでしたか。

日根野：後索には軽い海綿状変化が見られましたが、顕著な所見はありませんでした。後索核にも明らかな脱落は認められませんでした。

大原：視床病変が今回の症例だけではなく、家系内の5剖検例に共通して見られるということですか。視床病変は運動や感覚だけではなくて認知や意識、睡眠にも関係してくると思いますが、臨床経過の最後に出た意識障害と関連はありますか。

日根野：視床変性は比較的軽度で、意識障害を惹起する程度ではないように思います。本症例の経過最後の意識障害の原因ははっきりしませんが、高度の意識障害はなく、筋力低下が進行したためコミュニケーションがとりにくくなった影響もあると思います。

#### *SOD1* 封入体について

中山：封入体の鑑別は神経疾患の神経病理学的診断に重要なものですが、30年前の剖検症例を用いた今回の検索では、免疫染色で *SOD1* がきれいに染まっています。本症例ではプニナ小体、スケイン封入体は見られない、ということですが、本症例にみられた *SOD1* 陽性の封入体は eosin であまり染まらないように思えます。逆に、eosin であまり染まらないような封入体を見たら *SOD1* 陽性の封入体だと考えて良いのでしょうか。

日根野：この家系の剖検例では、前角細胞の障害・脱落が強く、残っている細胞もかなり萎縮していますので、HE 染色などで、神経細胞に halo を持つレビー小体様の典型的な封入体は少数でした。先生が仰るように、*SOD1* 免疫染色で認められた神経細胞内封入体 (*SOD1* 蓄積) の多くは、HE 染色では封入体と認識出来ないような細胞内のびまん性の変化であるように思います。以前にもこの症例の *SOD1* 免疫染色を試みた

のでしたが、染まらなかったり、見つけれなかったりというような状況でした。今回は感度と選択性の高い抗体を調査して購入し、免疫染色で種々の増強を行い、染色法を工夫して染め上げました。

中山：*SOD1* 遺伝子106番のロイシン（L）がバリン（V）に変異することで抗 *SOD1* 抗体に反応するようになるのですか。遺伝子変異と病気のメカニズムについてはどのようにお考えでしょうか。

日根野：*SOD1* は神経細胞の細胞質に多く含まれており、活性酸素を無毒化することによって酸化ストレスを減少させている、と言われていています。現在は、*SOD1* 遺伝子変異に基づく *SOD1* の異常は、*SOD1* の酵素機能不全というよりは、*SOD1* 蛋白が凝集することによって毒性が生じ、細胞が傷害されるという説が有力です。遺伝子変異で蛋白構造の安定化が変化し、凝集して封入体を作り毒性を生じて神経細胞死を来しているのではないかとされています。

中山：そうすると、蛋白の立体構造が変化して、凝集することによって *SOD1* 免疫染色で染まるようになったということですか。

日根野：一般にはそう言われています。

中山：本来可溶性である酵素が凝集するというのですが、遺伝子の変異によって酵素活性自体がどのようになるのか非常に興味があります。文献的な検討でもいいのですが、実際に *SOD1* 活性を比較した検討はされているのでしょうか。

日根野：試験管内での実験や遺伝子変異動物での酵素活性は存知ませんが、この2家系のうち2例で *SOD1* 活性の計測を行うことができました。その2例ともに、活性は正常のほぼ半分減少していました。*SOD1* 遺伝子の変異部位によって、酵素活性が落ちるものと落ちないものがあるようです。活性がどれほど病態、即ち臨床症状や神経細胞脱落に関連しているのかは今のところ分かっていません。*SOD1* の酵素活性が低下しているということから、治療として *SOD1* 投与が考えられていたことも過去にはあったようですが、最近では酵素活性が落ちていない変異も見つかり、*SOD1* 投与は行われていません。

中山：*SOD1* がニューロンだけに出ているというのは、どういう理由からなのでしょう。転写のメカニズムはどうでしょうか。

日根野：*SOD1* 封入体の多くがニューロンに生じますが、今回の観察では、グリアと思われる小型細胞の少数にも *SOD1* の異常蓄積が確認できました。

大原：*SOD1* 免疫染色では、正常の *SOD1* 蛋白だけを染めているのですか、変異した蛋白を染めてははいないのでしょうか。

日根野：今回使用しました *SOD1* 抗体は、ヒト正常 *SOD1* 蛋白 full length リコンビナントを免疫して得られた monoclonal 抗体です。この抗体は、正常 *SOD1* 蛋白とも、変異した蛋白とも反応すると言われてはいますが、正常細胞に存在している蛋白は何故か染色されにくく、発病者では凝集し封入体を形成することで染色されるようになります。「本家系の *SOD1* 遺伝子変異が、正常な *SOD1* も凝集せしめている」かは不明ですが、用いた抗体では、正常蛋白か、異常蛋白か、の区別はできません。従って、正常 *SOD1* の凝集を否定できません。しかしこの抗体では、正常のニューロンでは殆ど染色されませんので、「*SOD1* 蛋白免疫染色陽性の封入体形成、または *SOD1* 蛋白の蓄積」が病態と密接に関連していることは明瞭です。また L106V 変異だけではなくて、他の *SOD1* 遺伝子変異でもこの抗体で封入体が染まりますので、この抗体の認識部位（エピトープ）は、変異とは関係しない部分かと思われれます。

増本：今回初めて *SOD1* 遺伝子変異 ALS 症例をみました。経過がすごく急で、前角細胞の脱落が見られます。*SOD1* は他の細胞にも発現していると思うのですが、強い細胞死を来した細胞は運動ニューロン以外には見られませんでした。この機序についてお考えを聞かせて下さい。

日根野：*SOD1* 免疫染色で封入体/蓄積が染まるのは運動ニューロンで多く見られました。一方、変性が認められた視床や視床下部では残存するニューロンに多数の *SOD1* 陽性封入体があるわけではないので、実際に *SOD1* 封入体と神経細胞脱落がどれほど関連しているのか、どのような理由で視床や視床下部が変性しているのかは、今のところ、分かりません。

大原：最後に、全体を振り返って、臨床から何か一言ありますでしょうか。

中川：30年ほど前に臨床で最初にこの患者さんを診たときはこれほどの大家系であるとは思っていませんでしたし、膀胱障害・感覚障害といった特徴的な所見が多いということも分かっていませんでした。これが30年たって多くの先生の協力でいろいろな興味深いことが分かり、臨床をやり、しっかり剖検させて頂いて良かったと感じました。

## 特別講演：ALS の病理：TDP-43の発見とその後

新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野 高橋 均

司会：小柳清光（信大・神経難病学）

### はじめに

2006年、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) および前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTL) の細胞病理でもっとも重要な所見のひとつであるユビキチン陽性 (タウおよびシヌクレインは陰性) 神経細胞胞体内封入体の構成蛋白質が同定された。それは核蛋白質のひとつである TDP-43であった<sup>1)2)</sup>。私は、そのニュースを同年9月上旬、サンフランシスコで開催されていた第16回国際神経病理学会の会場で外人の仲間から聞かされた。何ともいいようのないある種の敗北感と同時に、神経学の新たな時代の到来への感動を味わったことを覚えている。今年でその発見から5年が過ぎた。本稿では、TDP-43の発見後の神経病理学的展開について纏めてみたい。

### 1. ALS とはどのような疾患か

ALS とは真に運動ニューロン系のみを侵す疾患か、という疑問は古くからあったし、また、その答えを “No” する研究もこれまで数多くみられる。しかし、そのことを端的に示した研究は、ALS 患者では下位運動ニューロンに加え、側頭葉 (歯状回顆粒細胞) や線条体 (小型神経細胞) にもユビキチン陽性の封入体が出現するというものであったろうと思われる<sup>3)</sup>。この封入体、認知症を伴う ALS (ALS with dementia: ALS-D) にみられる所見とされるが、ときに認知症の明らかでない症例にも認められる。TDP-43の発見は、ALS では、多くの部位の非運動ニューロンおよびグリア細胞も侵されているという病態、つまり、“ALS is a multisystem neuronal-glia proteinopathy of TDP-43” を明示した<sup>4)</sup>。また、ALS に特異的な Bunina 小体は TDP-43陰性であることも示された<sup>4)</sup>。

何故このことがユビキチン免疫染色にて明らかにされてこなかったのか? その後、通常免疫染色では、非運動ニューロンやグリア内の TDP-43陽性封入体はユビキチン化されていないか、あるいはごく軽度しかユビキチン化されていないことが分かった<sup>5)</sup>。また、多数例で TDP-43陽性の神経細胞胞体内封入体の分布を検討すると、人工呼吸器管理による延命の有無に関わらず、

2つのタイプに分類されることが示された<sup>5)</sup>。Type 2 と認知症との間には優位な相関がみられた<sup>5)</sup>。

### 2. 家族性・孤発性 ALS における TDP-43遺伝子異常の発見

Bunina 小体は、ソ連 (当時) の Bunina によって ALS 患者の下位運動ニューロン胞体内にはじめて記載された数ミクロン大の好酸性封入体 (1962) であるが、それは優性遺伝を示す家族性 ALS (2症例/2家系) において観察されたものであった。われわれは、孤発性 ALS と全く同様の病理組織学的所見を示す家族性 ALS の1家系において、TDP-43変異の存在を報告した<sup>6)</sup>。現在、多くの TDP-43変異が報告されているが、そのほぼ全てが C 末に位置している<sup>7)</sup>。また、興味あることに、この TDP-43の変異は、臨床的には孤発性とみられる症例にも見いだされている。この発見は、ALS の病態に TDP-43が直接的に関わっていることを示すものである。さて、家族性 ALS といえ、その頻度としてもっとも高いのは SOD1変異を有するものである。SOD1変異を有する家族性 ALS では、TDP-43異常はないのか? 当初、TDP-43免疫染色にて全く異常を認めないとする見解が一般的であったが<sup>8)</sup>、その後、脊髄神経細胞 (運動ニューロンとの記載はみられない) に陽性封入体を認めたとする少数の報告がなされた<sup>9)10)</sup>。今後、多くの剖検例で改めて非リン酸化およびリン酸化 TDP-43の双方からのさらなる検討が必要である (図7A)。

### 3. ALS と FTL: ひとつの主要な TDP-43プロテインパチー

神経病理学的検索にタウ、シヌクレイン、ユビキチンの免疫染色が汎用されるようになると、認知症、とくに非アルツハイマー型変性認知症の前頭側頭葉皮質にタウ、シヌクレイン陰性、ユビキチン陽性の封入体を有する症例の存在が明らかになった。これらは Frontotemporal dementia (FTD) の一群を形成し、まもなく FTL の中の FTL-U として纏められた。以後、それは ALS と臨床病理学的に連続性を有しているのではないかとされてきたが、TDP-43の発見はそのことをより明確に示す結果となった。現在、

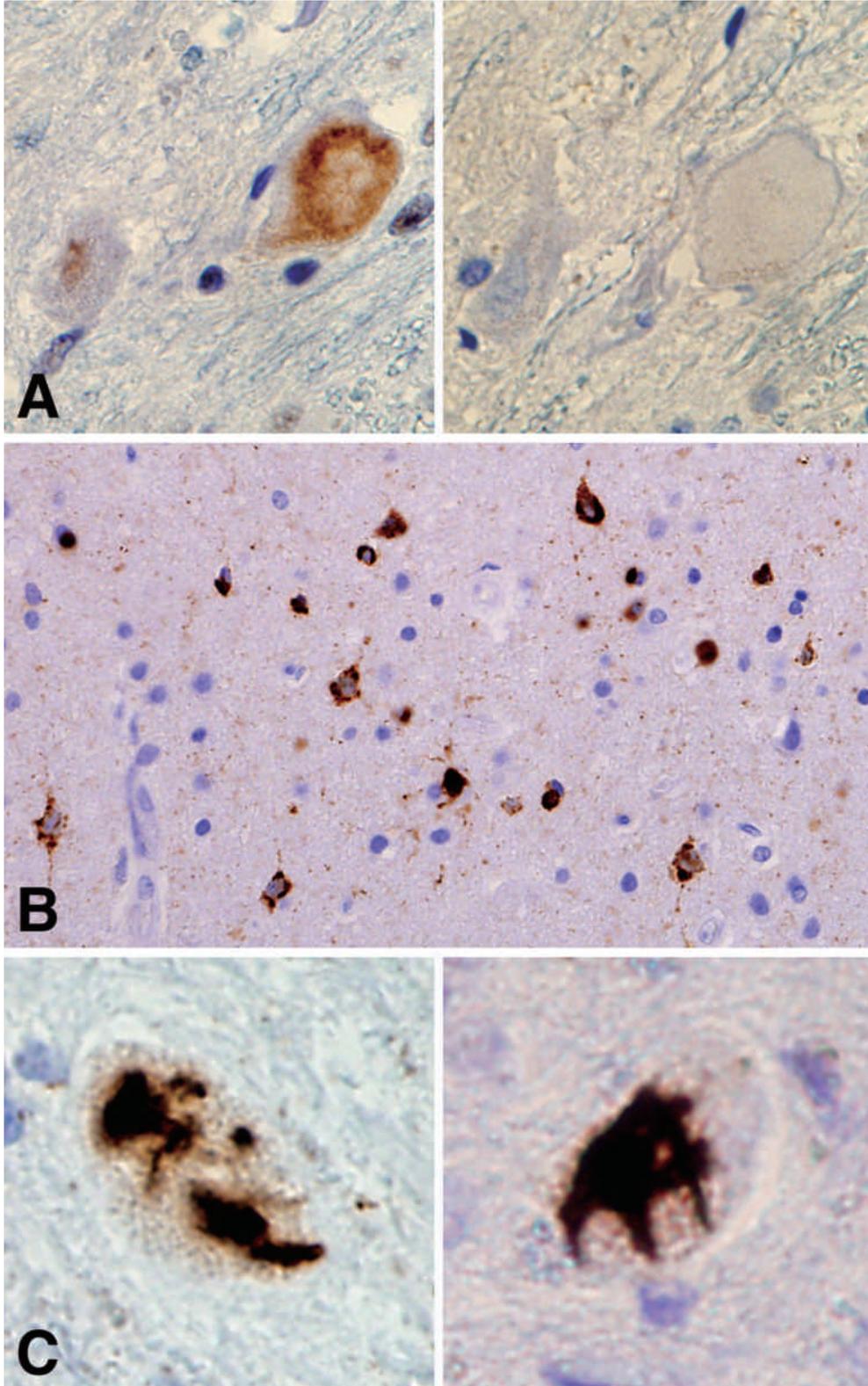


図7 A：SOD1変異（Ala4Thr）を認めた家族性 ALS 剖検例における TDP-43免疫染色。腰髄の1個の前角細胞胞体内に非リン酸化抗体で陽性に染色される封入体様構造物を認めるが（左下の神経細胞では核が陽性に染色されている）（左），連続切片のリン酸化抗体による染色では全く陰性である（右）。B：ALS-D の前頭葉皮質のリン酸化 TDP-43免疫染色。II層小型神経細胞の多くに胞体内陽性封入体が見られるが，陽性の dystrophic neurites ははっきりしない（Type B）。C：CAG リpeat病に認められたリン酸化 TDP-43 陽性神経細胞胞体内封入体。MJD の腰髄前角細胞（左）と SCA2の赤核神経細胞（右）。

両者は、ALS (MND) —ALS-D—FTLD-MND—FTLD (Dementia) のスペクトルを形成するひとつの主要な TDP-43プロテノパチーとして確立され<sup>11)</sup>、その皮質における TDP-43病変の出現パターンにより4つのタイプに分類されている<sup>12)</sup>。全く運動ニューロン症状のないFTLDの症例の脊髄前角細胞にTDP-43陽性構造物を認める症例や長期の認知症の後にALSを発症する症例の存在が示されている<sup>13)</sup>。ちなみに、ALS-D (あるいはFTLD-MND) はType Bに分類される (図7B)<sup>12)</sup>。

#### 4. TDP-43異常を示す多くの変性疾患の存在

TDP-43変異で孤発性ALSと同様の組織像を呈する家族性ALS (ALS10) が惹起されるという事実は、この核内蛋白質の異常がその発症に直接的に関与していることを示している。しかし、原因か結果かはともかく、免疫組織学的に確かめられるTDP-43の異常 (核内蛋白質であるTDP-43が胞体内でリン酸化を受けた凝集体を形成する) は、実に多くの変性疾患において認められることが分かった。これらは2次性TDP-43プロテノパチーとも呼ばれ、そこにはタウオパチーであるアルツハイマー病、シヌクレイノパチーであるパーキンソン病、さらに遺伝性神経変性疾患であるCAGリピート病 (ハンチントン病) などが含まれる<sup>14)</sup>。ALSとこれらの変性疾患との関わりはあるのか? また、これらの変性疾患の研究は一方でALSの病態解明のひとつの緒になるのか? 実に興味深いところである。ここでは、CAGリピート病であるSCA3/MJDとSCA2について、われわれが得ている所見を提示することとする。

MJDでは、以前から脊髄前角細胞胞体内にまれながらユビキチン陽性のスケイン様封入体が発見することが知られていたが、TDP-43免疫染色では、その数は少ないものの下位運動ニューロンに限って陽性の胞体内封入体が発見していることが分かった (図7C左)<sup>15)</sup>。われわれは、その意義について形態学的な「運動ニューロンの特異性: 巨大な胞体と極めて長い軸索」について考察したが、もちろん、その病態は不明である。一方、ごく最近、SCA2の原因遺伝子である*ATXN2*における中等度のCAGリピートの伸長 (*Ataxin 2*における中等度のポリグルタミンの伸長) はALSの発症に関与するとの報告がなされた<sup>16)</sup>。これは*ATXN2*を介してSCA2とALSが遺伝子的にリンクしていることを示唆する驚くべき報告で、われわれは早速、SCA2の1剖検例のCNSをTDP-43免疫染色

検索してみた。すると、その数は少ないものの、かなり広い範囲に神経細胞胞体内陽性封入体を認めた (図7C右)。興味深いことは、下位運動ニューロンの軽度脱落はあるものの、MJDと異なり、その残存ニューロンには全く陽性封入体は確認できなかった<sup>17)</sup>。MJD、そしてSCA2、何とも面白い所見であるが、ポリグルタミンの伸長とTDP-43異常との関連、今のところ、皆目見当もつかない問題である。

#### おわりに

ALSは脳神経における代表的変性疾患である。また、加齢に伴い非アルツハイマー型変性認知症も増加の一途を辿っており、FTLD-TDPもまたその代表的疾患と言える。この両者に共通した病的蛋白質としてTDP-43が同定された。以後、TDP-43の異常は、同時に、多くの他の脳神経を侵す変性疾患にも観察されてきている。TDP-43は、ALSの病態との直接的な関わりを示す分子であると考えられるものの、その一方で、まさに多くの脳神経変性疾患 (あるいはタウ、シヌクレイン、伸長ポリグルタミンなど) の病態形成経路が利用するハブ空港のような存在にみえてくる。TDP-43の病態研究はまさにこれからである。近い将来、多くの神経難病を一網打尽にするような発見があるかもしれない。

#### 文 献

- 1) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130-133, 2006
- 2) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al.: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 602-611, 2006
- 3) Piao Y-S, Wakabayashi K, Kakita A, et al.: Neuropathology with clinical correlations of amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. *Brain Pathol* 12: 10-22, 2003
- 4) Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, et al.: TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 113: 535-542, 2007

- 5) Nishihira Y, Tang C-F, Onodera O, et al.: Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 116: 169-182, 2008
- 6) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al.: TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 63: 538-542, 2008
- 7) Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M: TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 9: 995-1007, 2010
- 8) Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, et al.: Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 61: 427-534, 2007
- 9) Sumi H, Kato S, Mochimaru Y, et al.: Nuclear TAR DNA binding protein 43 expression in spinal cord neurons correlates with the clinical course in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 68: 37-47, 2009
- 10) Maekawa S, Leigh PN, King A, et al.: TDP-43 is consistently co-localized with ubiquitinated inclusions in sporadic and Guam amyotrophic lateral sclerosis but not in familial amyotrophic lateral sclerosis with and without SOD1 mutations. *Neuropathology* 29: 672-683, 2009
- 11) Geser F, Lee VM-Y, Trojanowski JQ: Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: a spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology* 30: 103-112, 2010
- 12) Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, et al.: A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 122: 111-113, 2011
- 13) 譚 春鳳, 豊島靖子, 柿田明美, 他: FTLD-U と認知症を伴う ALS-両者間の神経病理学的異同について. *Brain Nerve* 61: 1319-1327, 2009
- 14) Chen-Plotkin AS, Lee VM-Y, Trojanowski JQ: TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 6: 211-220, 2010
- 15) Tan CF, Yamada M, Toyoshima Y, et al.: Selective occurrence of TDP-43-immunoreactive inclusions in the lower motor neurons in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol* 118: 553-560, 2009
- 16) Elden AC, Kim HJ, Hart MP, et al.: Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 466: 1069-1075, 2010
- 17) Toyoshima Y, Tanaka H, Shimohata M, et al.: Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is associated with TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol* 122: 375-378, 2011

#### 討 論

質問/コメント：池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科），中山 淳（信大・大学院分子病理学分野），武井洋一（まつもと医療センター-中信松本病院・神経内科），天野直二（信大・精神医学）

#### ALSの発症機構について

池田：ALSの初発はニューロンの胞体からなのか。または軸索遠位部の変性が逆行性に胞体へ進行しているのか、どちらでしょうか。神経病理医は剖検で患者さんの一番最後の状態を見てALSと診断されるわけですが、臨床医はそうではないので、どの時期にALSと診断してよいのか迷うのです。臨床医にとってALSを診断するのはとても難しい。

高橋：パーキンソン病では、 $\alpha$ -synuclein免疫染色でみると神経突起に生じるLewy小体は軸索に生じていると考えられます。Lewy小体病では、心臓の末梢交感神経をみると、軸索側から胞体側へ変性が進行し、Lewy小体は最後に胞体に溜まると解されます。ところがALSでは、リン酸化TDP-43免疫染色でみると、TDP-43が溜まっているのは樹状突起のようです。ALS運動ニューロンの軸索にニューロフィラメントが染まるという仕事もありますが、ALSで軸索側から変性がはじまり、逆行性に変性が進行していくという推論は、運動皮質が軽微な変化にとどまり神経細胞が残存している一方で、脊髄の側索では軸索（有髄線維）の脱落が強い、というような病理所見から、dying back（逆行性）に変性が進行したのではないかと、としている報告がある、という程度だと思います。

### TDP-43封入体について

中山：TDP-43は元々は核にあるRNA結合蛋白質だと思うのですが、細胞質の中であって、リン酸化されている場合とされていない場合では、どのような生物学的な意味があるのでしょうか。

高橋：蛋白質は細胞質でできるのでしょうかから、TDP-43が細胞質から核に行けなくて溜まるのか、核に行って病的なものになったときに細胞質に戻って溜まるのか、実際の生化学的な動的流れは不明です。抗リン酸化TDP-43抗体では胞体内のリン酸化された異常なものしか染まらないので、核から胞体へとところを変えて細胞にダメージを与える、と推測することが妥当ではないかと思えます。しかし実際には胞体にリン酸化TDP-43が染まる神経細胞は運動ニューロン系以外にも多くあり、そこでは細胞脱落は生じていないことが多いのです。なのでTDP-43が細胞質に存在することがどのように障害を起こすのかについては、生物学的にとりか、病的な意味とか、とてもお答えできません。

### ALSと頸椎症との合併について

武井：ALS患者が高齢化してきて脊椎症や頸椎症などの病理を合併することが多く、診断に苦慮することがあるのですが、実際のところ頸椎症などの脊椎疾患がALSに合併している率がどの程度あるのか教えてください。

高橋：たしかに合併例はあります。経験的見地から、5～6%位でしたでしょうか。

武井：頸椎症による病理変化がALSの変化を後押しすることが病理学的に見られるのでしょうか。

高橋：外傷起点ということで、頸髄における前角病変の左右差の有無のチェックが大事になりましょうか。

また、はじめ頸椎症と診断されており、頸椎症として治療を受けるが症状が進行し、のちにALSであると

診断を受ける患者さんがいます。そういう患者さんの病理が参考になるかと思えます。

### ALSの認知症状について

天野：前頭葉が萎縮している認知症の患者さんは精神科でもたくさんいるのですが、全然剖検していないので、TDP-43がどの程度病気の原因としてあるのかが気になっています。

高橋：最近、このような剖検例がありました。死亡時80歳近く、臨床経過5～6年ほどの患者さんで、画像診断学の先生の教えもあってアルツハイマー病という診断でしたが、「アルツハイマー病であっても、PSPの合併の有無を鑑別したい」というのがその剖検依頼の趣旨でした。ところが神経病理学的診断はDLB（びまん性レビー小体病）でした。このように臨床的にアルツハイマー病でも、剖検すると他の病気であったことはよくあります。経験的に、私はアルツハイマー病と臨床診断された10例の3例は非アルツハイマーと思っています。大きなキーワードとしての認知症、それにさらに前頭葉萎縮となると、その病態にTDP-43が関与する確率はかなり高くなるのではないのでしょうか。 $\alpha$ -synucleinほどではないまでも。

以上

信州NeuroCPC問い合わせ・連絡先：信州大学医学部  
神経難病学講座（キッセイ薬品寄附講座）

小柳（おやなぎ）清光

390-8621 長野県松本市旭3-1-1

電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp