

第7回 信州 NeuroCPC

平成24(2012)年7月31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：前頭側頭型認知症

- ・司 会：山本寛二（長野市民病院・神経内科）
- ・主 治 医：大原慎司（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）
- ・一 般 病 理：石井恵子（信大：臨床検査部, 現：岡谷市民病院・病理診断科）
- ・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：関島良樹（信大・遺伝子診療部）
天野直二（信大・精神医学）
池田研二（香川大・炎症病理学）
中山 淳（信大・分子病理学）
湯浅龍彦（鎌ヶ谷総合病院・神経内科・神経難病センター）
武井洋一（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）

臨床所見

死亡時81歳女性。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。X-6年3月に転倒し左大腿骨頸部骨折。5ヵ月後に再び転倒して右大腿骨骨折し、某大学病院整形外科に入院。牽引中に腹水を認め、細胞診により卵巣癌と診断。大腿骨骨頭置換術と卵巣癌摘出術を同時に施行。卵巣癌組織診断は mucinous cyst adenoma, borderline malignancy。入院中に高血圧を指摘され、降圧剤内服を開始。入院前からあった仙骨部巨大褥瘡の治療とリハビリを目的に、同年11月に当院に転入院した。整形外科で褥瘡に皮弁形成術を行い、4ヵ月後に退院。退院時 ADL は自立し、認知障害は指摘されていないが、入院中の頭部 MRI で脳萎縮が指摘されている（図2A, B）。X-5年3月、会話中の急な舌のもつれ、尿失禁回数の増加などの症状があり神経内科に紹介。診察では、顔貌は無欲様であるが意識は清明、ミニメンタルテスト（MMSE: Mini-mental state examination）は21/30点（見当識-3, 計算-4, 復唱-1, 模写-1）。眼球運動は正常で脳神経系には異常なし。動作はやや緩慢であるが、麻痺や錐体路徴候、協調運動障害は認めなかった。歩行は小歩で緩徐。

第7回
信州 NeuroCPC

症例1 臨床診断：前頭側頭型認知症
(症例：81歳、女性)

主 治 医：大原 慎司（中信松本病院・神経内科）
一般病理：石井 恵子（信大：臨床検査部、現：岡谷市民病院・病理診断科）
(現上職)
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：山本 寛二（長野市民病院・神経内科）

症例2 臨床診断：前頭側頭型認知症
(症例：64歳、男性)

主 治 医：武井 洋一（中信松本病院・神経内科）
神経病理：木下 通亨（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：関島 良樹（信大・遺伝子診療部）

特別講演：タウオパチーの臨床と病理

演 者：池田 研二（香川大・炎症病理学）
司 会：天野 直二（信大・精神医学）

症例1, 脳神経科用特別
顕微鏡による免疫染色

日時：2012年7月31日(火) 午後5時30分から
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。症例の光頭標本を開示して
おります。観察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) 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7回信州NeuroCPCポスター

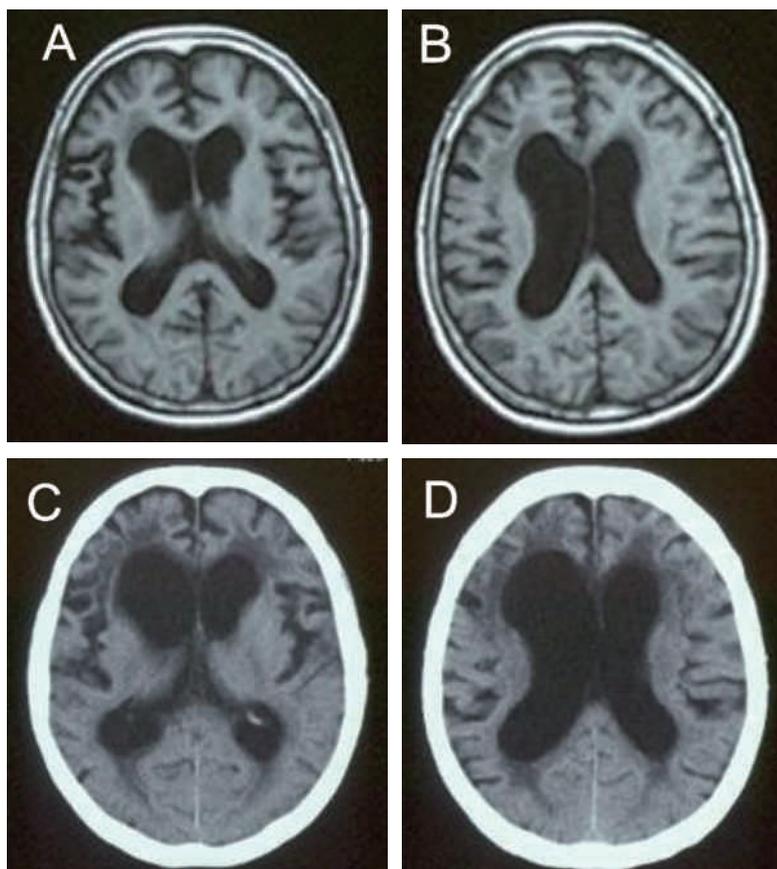


図2 A, B:初回入院時のMRI (X-6年11月), C, D:2回目の入院時のCT (X-1年2月)

舌のもつれと失禁は約2週間の経過で自然に改善したという。X-4年10月, 食卓で家人の目の前で手づかみで食事を始めて驚かれた。この頃から夕方の徘徊(暗い敷地内を懐中電灯も持たずに歩き回る)などの異常行動。X-3年1月, 発語減少, 話し始めても途中で止まる, 動作の保続, 着衣困難あり。転倒回数が増え, 歩行器開始。X-2年1月, 食事中に顔面蒼白となり数分間全身痙攣が2回あったが, その後は普段通りに戻った。X-1年1月, 胃潰瘍で消化器内科に入院し保存的治療を受けた。発語は単語レベルになり反響言語が顕著で, 十分な意思の疎通は困難。2カ月後, 誤嚥性肺炎で近医に緊急入院。肺炎は回復傾向で食事が再開されたが, 食事中に意識消失あり。その後意識レベルの低下が続き, 四肢の不随意運動が出現し, 当科に転院した。

入院時体温 37.4°C, 血圧 104/47 mmHg, 血中酸素飽和度 86%。一般身体所見では特記すべき異常なし。神経学的には, 開眼し意識は清明であるが, 自発語, 随意運動はほとんど見られず意思疎通は困難。検者を追視し, (開口など) 模倣運動あり。四肢筋トーン亢進。顔面, 両上肢に多巣性にミオクローヌス様の不随意運動。血液検査では, 白血球増多と軽度の貧

血 (WBC 12,600 / mm³, RBC 266 万 / mm³, Hb 8.9 mg/dl, Hct 26.7%), 軽度の腎機能障害 (BUN 35.6 mg/dl, Cr 1.5 mg/dl) を認めたが, 他の電解質, 肝機能, 甲状腺機能は正常範囲。卵巣癌マーカー CA125が軽度上昇 (57.4 U/ml, 正常は35.0以下)。髄液検査では, 細胞数 1 / μl, 蛋白 39 mg/dl, 糖 63 mg/dl と正常範囲。脳波は, 不随意運動に伴う筋電図の混入で評価が困難であった。胸部レントゲンでは右中下肺野に浸潤影。頭部CTでは前頭葉の強い脳萎縮, 脳室拡大の進行を認めた(図2C, 図2D)。入院後, 抗てんかん薬経静脈投与を開始し, 数日の経過で単語レベルでの発語, 食事摂取が再び可能となった。ミオクローヌスは, 頻度は減ったが断続的に出沒。次第に経口摂取困難となり2カ月後に胃ろうを造設。その後徐々に無言無動の状態となった。在宅療養の準備を進めていたところ, 2カ月後に急性腎不全で死亡した。

臨床診断: 前頭側頭型認知症

病理検索希望事項

1. 認知症の病理診断
2. 血管性病変の有無, 程度
3. けいれん, ミオクローヌスの責任病巣は?

神経病理所見

剖検とブレインカッティングはまつもと医療センター中信松本病院神経内科大原慎司先生らで施行され、病理学的所見は既に「上信越神経病理懇談会（2003）」「日本神経病理学会（2004）」に報告されている。今回の NeuroCPC に際し、日根野、小柳らで再検討した。脳重は固定前1,030 g と記載がある。肉眼所見では、前頭葉の著明な萎縮を認めるが（図3A 矢頭）、中心前回と比較的保たれて見える（図3A アステリスク）。側頭葉は特に前極が萎縮（図3B）。小脳、脳幹は保たれて見える。大脳の冠状断では前頭葉、側頭葉の萎縮が著明で、白質も高度に萎縮し側脳室は拡大（図3C）。これらの所見は左に比べ右で顕著で、前方で強く、前頭葉、側頭葉ともに後方ほど軽度である。尾状核頭部が萎縮（図3C）。

前頭葉特に円蓋部で皮質が菲薄化し、髄鞘染色で白質の染色性低下が見られる（図3D）。前頭葉皮質では錐体細胞が高度に脱落（図3E）。前頭葉白質で軸索脱落を認める（図3F）。HE 染色で前頭葉、側頭葉の神経細胞細胞質にやや好塩基性の球状構造物が見られ（図3G 矢頭）、Bodian 染色で陽性で（図3H）、Pick 嗜銀球（ピック小体）と考えられる。この封入体はリン酸化タウ（AT8）免疫染色陽性で（図3I）、皮質の第II層（外顆粒層）とV層（内錐体細胞層）、VI層（多型細胞層）が多い（図3J）。

タウは細胞骨格の1つである微小管結合タンパク質であり、遺伝子のエクソン2, 3, 10の選択的スプライシングによって6つのアイソフォームが生成される（図3K）。微小管結合部位の繰り返しが3つある3リピートタウと、エクソン10が翻訳されることによって4つとなる4リピートタウに分けられる¹⁾。今回使用した3リピートタウ、4リピートタウに対する抗体は、3リピートタウではエクソン10が入っていないエクソン9-11に位置する209-224番アミノ酸を、4リピートタウではエクソン10が入っているエクソン9, 10, 11に位置する275-291番アミノ酸をそれぞれエピトープとし、染め分けることが可能である。

アルツハイマー病ではすべてのタウアイソフォームが蓄積するが、大脳皮質基底核変性症（CBD）、進行性核上性麻痺（PSP）、嗜銀性顆粒性認知症（AGD）では4リピートタウが、ピック病では3リピートタウが蓄積することが知られている。都精神医学研究所長谷川成人先生らにより施行された本症例の凍結脳ウエスタンブロットでは、サルコシル不溶分画で3リピ-

ートタウが検出された（図3L）。本症例の Pick 嗜銀球における3リピートタウと4リピートタウのアイソフォームを確認するために二重免疫染色を施行した。結果は、3リピートタウは陽性（青）だが4リピートタウ（茶）は陰性で、本症例の Pick 嗜銀球は3リピートタウで構成されている（図3M）。ガリアス染色は陰性。

一方、前頭葉、側頭葉皮質にはリン酸化タウ（AT8）免疫染色陽性の ballooned neuron（Pick 細胞）とプレタングル様に見える神経細胞内蓄積が多数認められる。ballooned neuron（図3N 矢頭、図3O）はリン酸化ニューロフィラメント（SMI31）免疫染色でも陽性で（赤）、リン酸化タウ（茶）と共有している（図3P）。プレタングル様の神経細胞（図3Q）は、3リピートタウ免疫染色陽性（青）、4リピートタウ免疫染色陰性（茶）、ガリアス染色陰性で、アルツハイマー病のプレタングルとは異なっており、Pick 嗜銀球と同様の所見である（図3R）。Pick 嗜銀球を形成しないリン酸化タウの神経細胞内蓄積は、嗅球（図3S）、被殻内側、尾状核、淡蒼球でも見られ、スレッド（図3T）も認められる。また大脳白質グリア細胞質にもリン酸化タウ陽性封入体が散見され（図3U 矢頭）、これも3リピートタウ免疫染色陽性だが4リピートタウ免疫染色では陰性である。

髄膜動脈と皮質内動脈に中等度の A β 沈着を認める（図3V）。老人斑は大脳皮質に広汎に散見（Braak SP stage B）。また海馬傍回にガリアス染色陽性の神経細胞が散見され（図3W, 図3X）、3リピートタウ（青）、4リピートタウ（茶）両方に陽性（図3Y）で、神経原線維変化（Braak NFT stage I）と考えられる。

神経病理所見のまとめ

1. ピック病（ピック小体病）

- (1) 前頭葉と側頭葉の高度萎縮、皮質神経細胞脱落、白質高度変性、尾状核頭部萎縮
- (2) Pick 嗜銀球：前頭側頭葉皮質、海馬に多数、尾状核、被殻内側、視床外側核、リン酸化タウ陽性、3リピートタウ陽性、4リピートタウおよびガリアス染色陰性。
- (3) Pick 細胞（ballooned neuron）：前頭葉側頭葉皮質に多数、リン酸化ニューロフィラメントおよびリン酸化タウ陽性
- (4) Pick 嗜銀球を形成しない神経細胞質内リン酸化タウ封入体：前頭側頭葉皮質に多発、3リピートタウ陽性、ガリアス染色および4リピートタウ

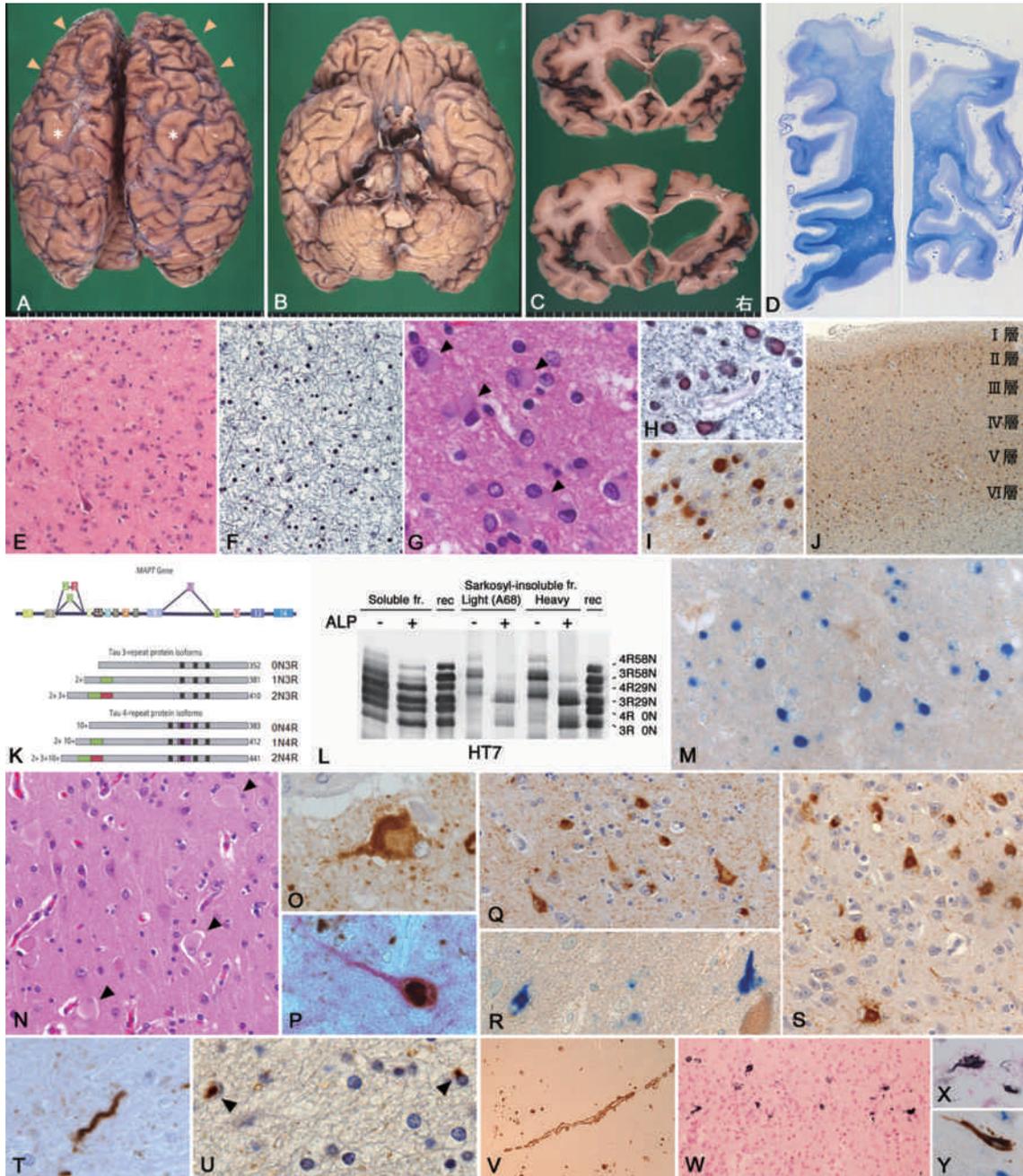


図3 症例1。A, B:固定後の大脳。前頭葉の著明に萎縮しているが(矢頭)中心前回(アスタリスク)は比較的保たれている。C:断面像。右前頭葉の萎縮と側脳室の拡大。D:右前頭葉の円蓋部で皮質の菲薄化と白質の変性。KB染色。E:右前頭葉皮質。錐体細胞の著明な脱落。HE染色。F:右前頭葉白質の軸索脱落。Bodian染色。G-I:右前頭葉神経細胞質内に球状の封入体(Pick嗜銀球)。(G:HE染色。H:Bodian染色。I:リン酸化タウ(AT8)免疫染色。)J:前頭葉皮質。Pick嗜銀球はII, V, VI層に多数存在。AT8免疫染色。K:タウ蛋白遺伝子(文献1より引用)。L:凍結脳ウェスタンブロット(都立精神研長谷川成人先生らによる)。サルコシル不溶分画で3リピートタウが検出。M:3リピートタウ(青)と4リピートタウ(茶)の二重免疫染色。3リピートタウ陽性だが4リピートタウは陰性。N-P: ballooned neuron。リン酸化タウとリン酸化ニューロフィラメントが共存。(N:HE染色。O:AT8免疫染色。P:AT8(茶)とリン酸化ニューロフィラメント(SMI-31,青)二重免疫染色)。Q, R:プレタンブル様の神経細胞質内リン酸化タウ蓄積。3リピートタウ陽性だが4リピートタウは陰性。(Q:AT8免疫染色。R:3リピートタウ(青)と4リピートタウ(茶)の二重免疫染色。)S-U:リン酸化タウ蓄積。S:嗅球。T:スレッド。U:白質グリア内リン酸化タウ陽性封入体。(S-U:AT8免疫染色。)V:右前頭葉。血管アミロイド沈着と老人斑。(Aβ免疫染色。)W-Y:海馬傍回に神経原線維変化散見。ガリアス染色陽性(W), 3リピートタウ(青), 4リピートタウ(茶)とともに陽性で(X)ガリアス染色所見と一致。(W:ガリアス染色。X:ガリアス染色(黒)と3リピートタウ(赤)の二重染色。Y:3リピートタウ(青)と4リピートタウ(茶)の二重免疫染色。)

陰性

(5) 白質グリア細胞質にリン酸化タウ封入体散見

2. 脳アミロイド血管症：広汎に髄膜動脈と皮質内動脈 A β 沈着中等度

3. 加齢性変化：神経原線維変化（海馬傍回に少数：Braak NFT stage I），老人斑（大脳皮質に広汎に散見：Braak SP stage B）

神経病理学的考察

大脳の萎縮は前頭葉と側頭葉で著明で、頭頂葉と後頭葉は比較的保たれていた。前頭葉と側頭葉を中心に Pick 嗜銀球, ballooned neuron (Pick 細胞) を認め、ピック病 (ピック小体病) と診断される。Pick 嗜銀球は前頭葉と側頭葉, 尾状核, 被殻内側, 大脳白質グリアにも存在。神経細胞脱落, 白質変性と, Pick 嗜銀球, Pick 嗜銀球を形成しない神経細胞質内リン酸化タウ (p-tau) 封入体を図に示す (図4)。神経細胞脱落が強い前頭葉円蓋部に Pick 嗜銀球が多く, 白質変性も強い傾向があるが, 海馬歯状回顆粒細胞のように, Pick 嗜銀球が多く見られる部位でも神経細胞脱落がほとんどないこともあり, Pick 嗜銀球の分布と神経細胞脱落の程度は必ずしも一致しない。Pick 嗜銀球は, 部位によっては神経細胞死の原因とはなっていないようである (図4)。

白質のグリアにも 3 リピートタウが陽性で, 白質は一次性に障害されている可能性がある。

p-tau 免疫染色で, 側頭葉などの神経細胞内にプレタングル様の封入体を多数認めた。この封入体は, 3 リピートタウ陽性, ガリアス染色および 4 リピートタウ陰性で Pick 嗜銀球と同様の所見である。ピック小体病に神経原線維変化を伴う報告は数例²⁾⁻⁴⁾あるものの, ピック小体 (Pick 嗜銀球) を形成しない 3 リピートタウ蓄積についての報告は見られない。ピック小体病にピック小体を形成しない 3 リピートタウ蓄積が起きうるか, それが Pick 嗜銀球の前段階であるのか, 今後注目すべき点と思われる。

文 献

- 1) Dickson DW, Weller RO: Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. Second edition, 2011
- 2) Mitsunobu K, Ishino H. Two autopsy cases of Pick's disease with neurofibrillary tangles. Folia Psychiatr Neurol Jpn 36: 89-98, 1982
- 3) Smith DA, Lantos PL: A case of combined Pick's disease and Alzheimer's disease. J

Neurol Neurosurg Psychiatry 46: 675-7, 1983

- 4) Hof PR, Bouras C, Perl DP, Morrison JH: Quantitative neuropathologic analysis of Pick's disease cases: cortical distribution of Pick bodies and coexistence with Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 87: 115-24, 1994
- 5) Armstrong R, Cairns N, Lantos P. The spatial patterns of Pick bodies, Pick cells and Alzheimer's disease pathology in Pick's disease. Neuropathology 19: 64-70, 1999
- 6) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Shikamoto Y, et al. Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol 101: 167-73, 2001

討 論

臨床所見について

関島：転倒し骨折されていますが, 骨折以前に歩行障害, 振戦等の運動機能障害はありましたか。また徘徊があったとのことですが, 妄想, 幻視・幻覚などのほか, BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) がありましたか。

大原：骨折前の運動機能障害についてカルテに記載はありません。妄想・幻覚はなかったと思います。

関島：脳室拡大が見られましたが, 脳表の局所的な髄液貯留や頭頂葉の脳溝の程度など, NPH (正常圧水頭症) に関連する所見はどうでしたか。

大原：NPH の可能性も考えました。前頭側頭型認知症も NPH も前頭葉症状を来しますが, 画像上, 皮質の萎縮が前頭側頭葉で著明ですので, NPH は考えにくいのではないかと思います。

山本：画像所見で右の大脳萎縮が目立ちましたが, 症状に左右差はありましたか。

大原：症状に左右差はなかったと思います。

関島：画像所見で前頭葉に左右差のある著明な萎縮が認められたということですが, CT では白質が low density に見えました。MRI の T2 画像などで白質病変は強かったのでしょうか。

大原：MRI 画像でも白質病変は明らかでしたが, それがどうして起こったのか, 皮質が変性して菲薄化していることによる二次的な変性か, あるいは一次的な白質変性かその成因は分かりませんでした。

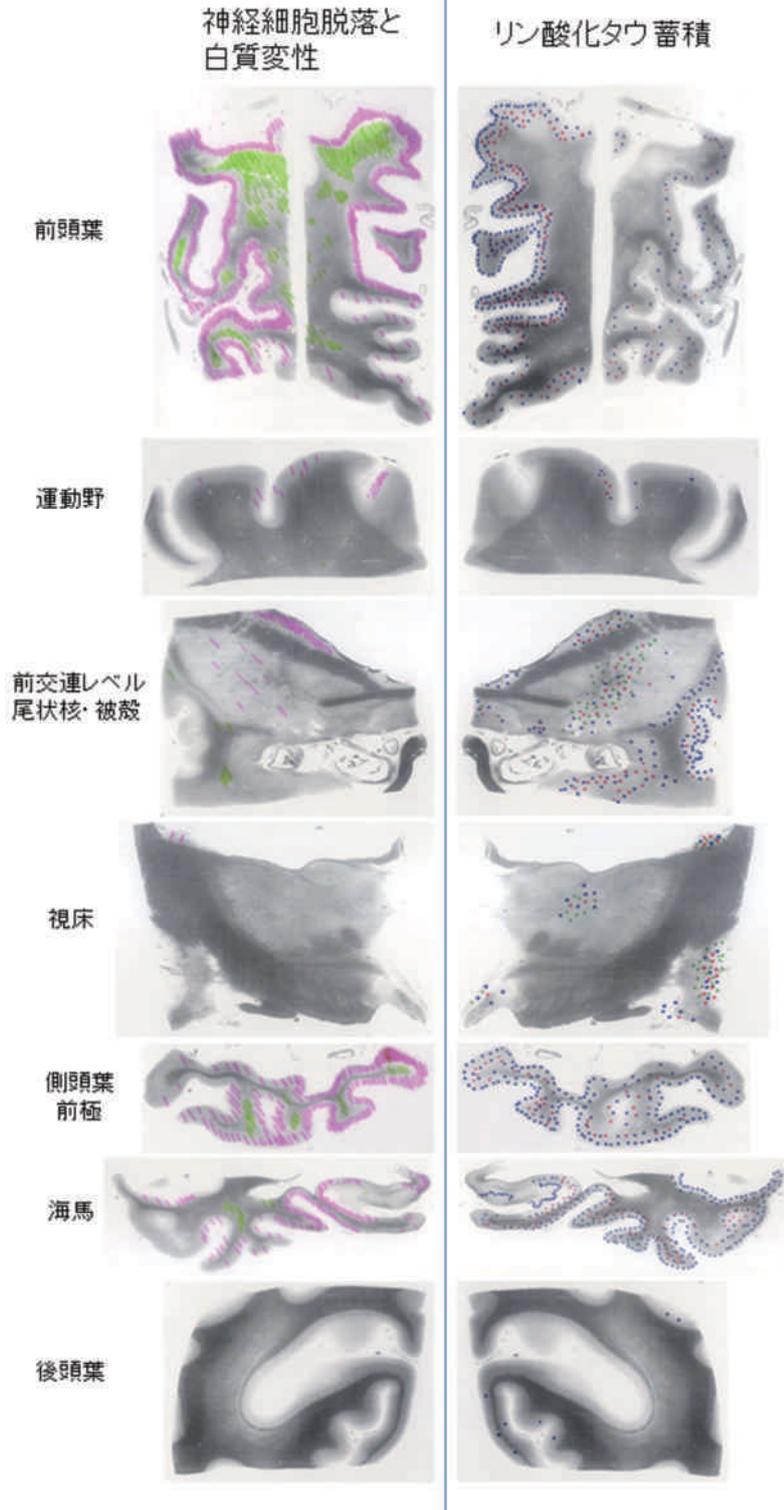


図4 症例1。神経細胞脱落，白質変性とリン酸化タウ蓄積の程度。ピンク斜線：神経細胞脱落。黄緑斜線：白質変性。青点：Pick 嗜銀球。赤点：Pick 嗜銀球でないリン酸化タウ神経細胞質内蓄積。緑点：スレッド。

天野：前頭葉白質の low density の所見からビンスワンガー病を疑います。錐体路徴候はなかったのでしょうか。ピック病の白質変性は、主に前頭葉，側頭葉に見られ，錐体路徴候が目立つことは少ないと思いますので，ピック病とビンスワンガー病は臨床的に鑑別が

出来ると思います。またピック病の場合は精神症状が極めて特異です。単に意欲消失とか，無視だけではなく，それが非常に精鋭化し，思考退化や時刻表的生活を行うようになります。ビンスワンガー病では錐体路症状を呈し，ピック病なら前頭葉と側頭葉症状，すな

わち失語症、反響言語、があったかどうか、臨床診断に必要な情報だと思いますが、どうでしたでしょうか。

大原：バビンスキー反射など錐体路徴候はありませんでした。通常のピック病では非社会的行動が強く、社会に適応できずに施設に入ったりとか、家族が困惑するような状況になりますが、本症例ではそのような行動障害はなく、非常に穏やかなピック病という印象でした。どちらかという陰性症状が強く、発語のアウトプットが減り、だんだん文章が作れなくなりましたが錯語はなく、反響言語も認められず、最後は自発語がなくなりました。

池田研：病前の性格はどうでしたか。穏やかな人だったのでしょうか。

大原：穏やかな人だったようです。

池田研：病前の性格が穏やかであった人には典型的なピック病の精神症状は出にくいのです。ピック病の症状には、病前の性格も影響するようです。

神経病理学的所見について

湯浅：ピック病の一般的な全経過はどれくらいでしょうか。この患者さんの全経過は6年ということですが、進行が早いほうなのでしょうか。

池田研：ピック病の経過は、一般的には3～4年で中期で、6年で晩期です。本症例は経過6年とのことですが、経過に比較し、病変の程度は軽いほうだと思います。

中山：本症例のミオクローヌスの責任病巣は、どこが考えられるのでしょうか。

大原：末期になってミオクローヌスが顕著になり、その前に肺炎などがありましたので、ピック病の経過ではなく、低酸素血症などの影響によるLance-Adams症候群を考えました。しかし文献ではミオクローヌスを伴うピック病もあるようです。リン酸化タウ(p-tau)沈着部位の違いによってミオクローヌスを発症させる可能性もあるのでしょうか。

日根野：運動野や後頭葉でもPick嗜銀球が少数見られ神経細胞に軽い脱落がありましたので、ミオクローヌスの発現に関連していたのではないかと思います。

天野：本症例では、老人斑や神経原線維変化などのAD変化が少ない一方、広範なアミロイド血管症が見られるのは病理所見の解離で、通常は見られないパターンです。このこととミオクローヌスとは関連しているのでしょうか。髄膜血管のアミロイドアンジオパチーは脳のどこに多かったのでしょうか。

日根野：運動野、側頭葉、小脳で軽度から中等度のアミロイド血管症が見られました。しかし程度は強くはなく、ミオクローヌスと関連しているとは考えにくいように思われました。

池田研：ハンチントン病と同じような感じで尾状核は萎縮していましたか。

日根野：はい。萎縮していました。

中山：病理学的にピック病であることはよく判りましたが、臨床的には典型的ではないようです。Pick嗜銀球を作らないp-tauが沈着した神経細胞が臨床的には非典型的なピック病症状に関連したのでしょうか。

日根野：その可能性は否定は出来ませんが、典型的なピック病では前頭葉眼窩回に強い神経細胞脱落が生じ、それが脱抑制などのピック病症状に関与すると言われています。しかし本症例では神経細胞脱落は前頭葉円蓋部で強く、眼窩回が比較的保たれているので、典型的なピック病症状を呈さなかったことが考えられました。

池田研：本症例の大脳萎縮は円蓋部に強く、症状が無欲様で脱抑制が目立たなかったことと矛盾しないと思います。病前性格が穏やかだった、とのご指摘とも矛盾しません。

湯浅：CTでは発症後早い時点で白質の障害が認められ、脳梁が菲薄化していました。病初期から神経細胞が脱落したことによって白質が変性し、脳梁にも変性が生じたのか、病理所見から読み取れますか。

日根野：白質の変性は強度です。神経細胞脱落の局在と程度にほぼ一致していますが、白質のオリゴデンドログリアにも3リピートタウの蓄積がありますので、神経細胞脱落による二次的な軸索障害だけではなく、一次的な白質変性の可能性も考えられました。

池田研：ピック病の白質変性は、皮質の障害の二次性変化とは考えられないぐらい非常に強いです。

武井：Pick嗜銀球（ピック小体）に共存してPick嗜銀球を形成しないp-tauの神経細胞内蓄積が見られる症例は極めて稀であるというご指摘でしたが、この方は高齢です。高齢になるとp-tau沈着の頻度が高くなると思います。この症例では加齢の影響が考えられないのでしょうか。

日根野：加齢性変化ではアルツハイマー病の神経原線維変化と同じようにRD3免疫染色陽性タウ（3リピートタウ）とRD4免疫染色陽性タウ（4リピートタウ）の両方が神経細胞内に蓄積しますが、本症例ではPick嗜銀球を形成しないp-tauのほとんどがRD3の

み陽性でした。つまりこれらは加齢性変化と言うよりは、ピック病に伴う変化と考えられました。

中山：Pick 嗜銀球を作らずに溜まる p-tau は、将来的には Pick 嗜銀球を作るのでしょうか。

日根野：Pick 嗜銀球が多数見られる海馬歯状回の顆粒細胞にはプレタングル様の p-tau が沈着したものは全く見られません。Pick 嗜銀球とプレタングル様の p-tau 沈着には明確な断絶がありますので、これらは相互に移行するのではなく、異なるメカニズムで生じた可能性を考えました。

池田研：私はこれまでピック病の症例を20例位見ましたが、プレタングル様の p-tau 沈着は見たことがあ

りません。ピック病では、通常丸い Pick 嗜銀球しか認められません。プレタングル様の p-tau 沈着がどのようなものかを知るには免疫電顕をする必要があります。AD や加齢性変化のプレタングルのようにリボゾーム様の顆粒が付着していれば神経原線維変化の前段階ですし、線維形成があればピック病に関連した変化で、いずれ Pick 嗜銀球を形成する可能性が考えられます。

天野：ピック病の嗜銀球は p-tau 免疫染色では染まるのにガリアス染色では染色されないということが大変興味深いですね。Pick 嗜銀球の崩壊過程は研究されていますが、生成過程を見た人はいないと思います。

症例2 臨床診断：前頭側頭型認知症

- ・ 司 会：関島良樹（信大・遺伝子診療部）
- ・ 主 治 医：武井洋一（まつもと医療センター中信松本病院・神経内科）
- ・ 神 経 病 理：木下通亨（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：隅 寿恵（大阪大・神経内科学）
湯浅龍彦（鎌ヶ谷総合病院・神経内科・神経難病センター）
金子智喜（信大・画像医学）
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・分子病理学）
天野直二（信大・精神医学）
池田研二（香川大・炎症病理学）

臨床所見

死亡年齢64歳，男性。既往歴に高脂血症あり。たばこ10本/日×36年間，日本酒1合/日ほぼ毎日飲酒。高校卒業と同時に鉄骨製造会社に入社。23歳で結婚，資材の経理を行っていた。父は高血圧の既往があり55歳時に脳梗塞で死亡。母は92歳時に老衰で死亡。兄2名，姉2名いずれも健康。X-8年正月に子供と花札で遊ぶ際に，配り方を間違えた。普段の生活には支障なく仕事は可能。同年5月，電車の出発時間に合わせてタクシーを頼むことが出来なかった。この頃から発語減少し，会話が尻切れトンボになる，作業で根気がない，といった症状が目立った。近医より当院紹介となり同年8月受診。初診時（X-8年）身体所見は意識清明で，身長170.4cm，体重73.4kg，血圧130/74mmHg，脈拍54bpm，右利き。胸腹部異常なし。瞳孔正円同大，眼球運動正常，眼振なし，四肢筋トーンは正常，不随意運動なく四肢筋力正常，深部腱反射

上下肢とも正常で病的反射なし，協調運動正常，歩行正常，膀胱直腸障害なし。MMSE 18/30点。見当識と計算力の低下，復唱の障害を認め，recall（遅延再生課題）では-1点。検査所見（X-8年）では血算正常，生化学では総コレステロール 293mg/dl，中性脂肪 214mg/dl，LDLコレステロール185mg/dl 以外は正常。梅毒RPR法は陰性，血清銅 96μg/dl，ビタミンB12 490pg/ml，甲状腺機能正常。抗サイログロブリン抗体陰性，抗マイクロゾーム抗体陰性，抗TPO抗体陰性。髄液は細胞数1/μl（mono 100%），総蛋白 42mg/dl，糖 61mg/dl，Cl 127mEq/l，LDH 29IU/l。脳波では徐波は目立つが明らかな発作波なし。脳MRIでは前頭葉内側面を中心に軽度の脳溝の拡大を認めたが，海馬は比較的保たれていた（図5A，図5B）。同時期の脳血流SPECT（^{99m}Tc-ECD）では主に左前頭側頭部から頭頂部の血流低下を認めた（図5C）。

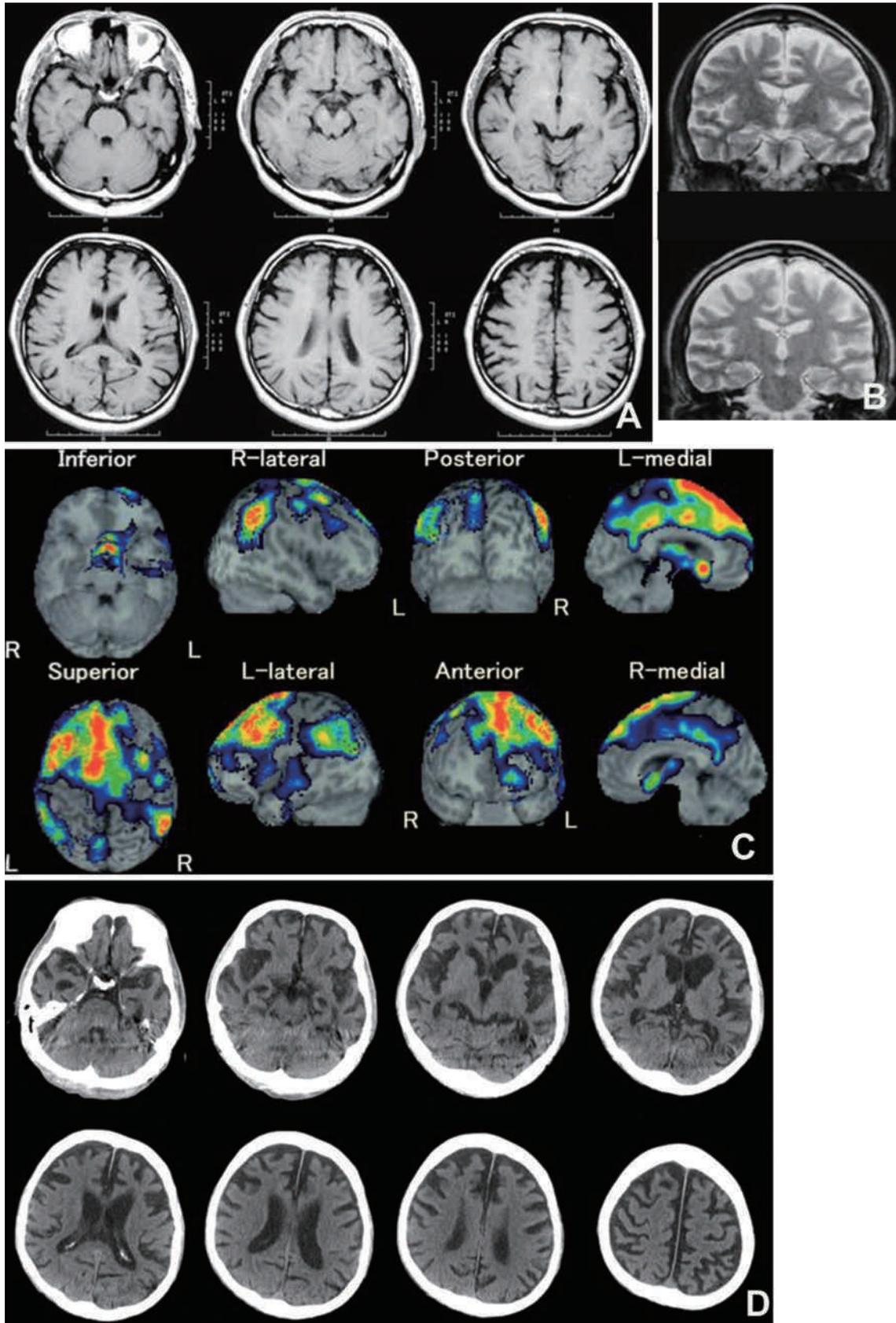


図5 A：初診時（X-8年）MRI 水平断 T1強調画像。B：初診時MRI 前額断 T2強調画像。C：初診時脳血流 SPECT (^{99m}Tc -ECD) eZIS 画像。D：最終入院時（X年）脳CT画像。

当科で経過観察とし、X-8年9月よりドネペジル処方。口数は少ないものの、発語にたどたどしきは目立たなかった。X-7年1月MMSE 12点。休職を経て3月に退職。この頃から毎日60分程度かけて家の周りを一人で散歩するようになった（道に迷うことなく約2～3年継続）。散歩の途中でグラビア雑誌を拾っては家の中に隠す、といった行為がしばしば見られた。X-6年3月頃からほとんど自発語は消失。9月はシャワーの使い方が分からなかったり、ジョウロに水を入れることが出来なかった。X-6年11月MMSE 3点。介護への抵抗や興奮が多くなり、リスペリドン等を開始したがX-3年4月頃からパーキンソニズム出現。X-1年7月嚥下障害の悪化を契機に肺炎を起こし、40日間入院。肺炎は比較的速やかに改善したが、再び発熱を認め9月5日肺炎再発で再入院。認知機能障害は高度で意志疎通は困難、大きな声を出す、といった症状が目立ち、上下肢固縮のため臥床状態となる。X年、施設入所中に朝から元気がなく食事摂取困難となり3月11日当科入院。入院時頭部CTでは前頭葉、側頭葉の脳溝拡大および側脳室下角の拡大を認めた（図5D）。胸部X線上胸水貯留を認め、血液検査ではWBC 2,300/ μ l, CRP 15.2 mg/dl。3月17日夜間に自発呼吸低下し、挿管するも呼吸不全が悪化して3月18日午前4時24分永眠。ご家族の承諾を得て同日午前9時より脳のみ病理解剖を行った。全経過約8年。

臨床診断：前頭側頭型認知症，肺炎

病理検索希望事項

1. 認知症の原因疾患
2. 失語の責任病巣
3. パーキンソニズムの責任病変の有無

神経病理所見

ブレインカッティングと病理学的検索は木下、小柳らにより行われた。脳重は1,000 g（硬膜含む）。剖検時、大脳には正中で矢状断が加えられ、右前頭葉の一部が凍結保存の目的で切り出されている。大脳は萎縮し、側頭葉特に前端部を中心に脳溝の開大が左側優位に見られた（図6A, 図6B）。小脳と脳幹の大きさは比較的保たれていた。脳底部の動脈に硬化性的変化は軽微。左大脳に厚さ5 mmの連続冠状断を加えた。左側頭葉の萎縮が顕著で、皮質の厚さは強く減少（図6C）。前頭葉でも皮質は萎縮。脳梁の厚みが全体に減じていた。尾状核、被殻、淡蒼球、視床および視床下核の大きさは保たれ、色調は尋常。海馬および海馬傍回は軽度から中等度萎縮。中脳の形態と大きさは正常

で、中脳水道に拡大はない。中脳黒質の色調はわずかに減少。橋の形態、大きさ、横走線維は正常に見え、青斑核の黒色調は明らかに減弱（図6D）。小脳、延髄には著変ない。

老人斑（Senile plaque: SP）（図6E-J）、神経原線維変化（Neurofibrillary tangle: NFT）（図6F, 図6K, 図6L）が後頭葉を含む大脳皮質全体に見られ、その量は極めて多量であった。一方、ゴーストタングル（図6L）は、主に萎縮の強い左側頭葉を中心とする大脳皮質や扁桃体に多量に認められた。定型老人斑、びまん性老人斑、神経原線維変化、プレタングル、ゴーストタングルの分布およびその程度の詳細は、神経学的所見のまとめに後述する。老人斑、神経細胞内リン酸化タウ沈着および神経細胞脱落の程度を半定量的に検討した（図7）。Braak and Braak分類では、NFTは後頭葉まで及びStage VIに相当し、SPは一次運動野、一次知覚野まで及んでおりStage Cに相当する（図7A, 図7B）。大脳においては、SPの量がやや少ない部位でも（例えば前頭葉外側の一部）、NFTは多量に出現していた。神経細胞脱落は、側頭葉、島皮質、海馬、海馬傍回、マイネルト核を中心に見られ、脱落は、左側でより顕著であった（図7C-E）。ニューロピルスレッド（後頭葉を含む大脳皮質、海馬等に中等量から多量）、アルツハイマー病に伴うリン酸化 α -シヌクレイン封入体およびスレッド（扁桃体に多数）（図8A）、顆粒空胞変性（図8B）および平野小体（海馬に多数）（図8C）、脳アミロイド血管症（小脳に中等度、後頭葉、側頭葉に軽度）を認めた。

脳幹では、青斑核のノルアドレナリン含有神経細胞が高度に脱落し（図6O）、上中心核、縫線核でも神経細胞の数が軽度減じ、残存する神経細胞には神経原線維変化（NFT）が見られた（図6M, 図6N）。以上より、本症例の主診断はアルツハイマー病である。

NFTおよびSP中の変性軸索のタウ蛋白のアイソフォームは、3リピート、4リピート両方ともに陽性であった。しかし、ゴーストタングルでは4リピートタウの染色性が減弱していた（図6L）。一方、4リピートのみのタングルは明らかではなかった。

リン酸化 α -シヌクレイン封入体およびスレッドを扁桃体に多量に認めたが、脳幹では認められなかった。Pick 嗜銀球、tufted astrocyte, astrocytic plaqueを認めなかった。海馬歯状回神経細胞を含め、リン酸化TDP-43陽性神経細胞封入体を認めなかった。

脳神経では、第9脳神経で有髄神経線維の密度がご

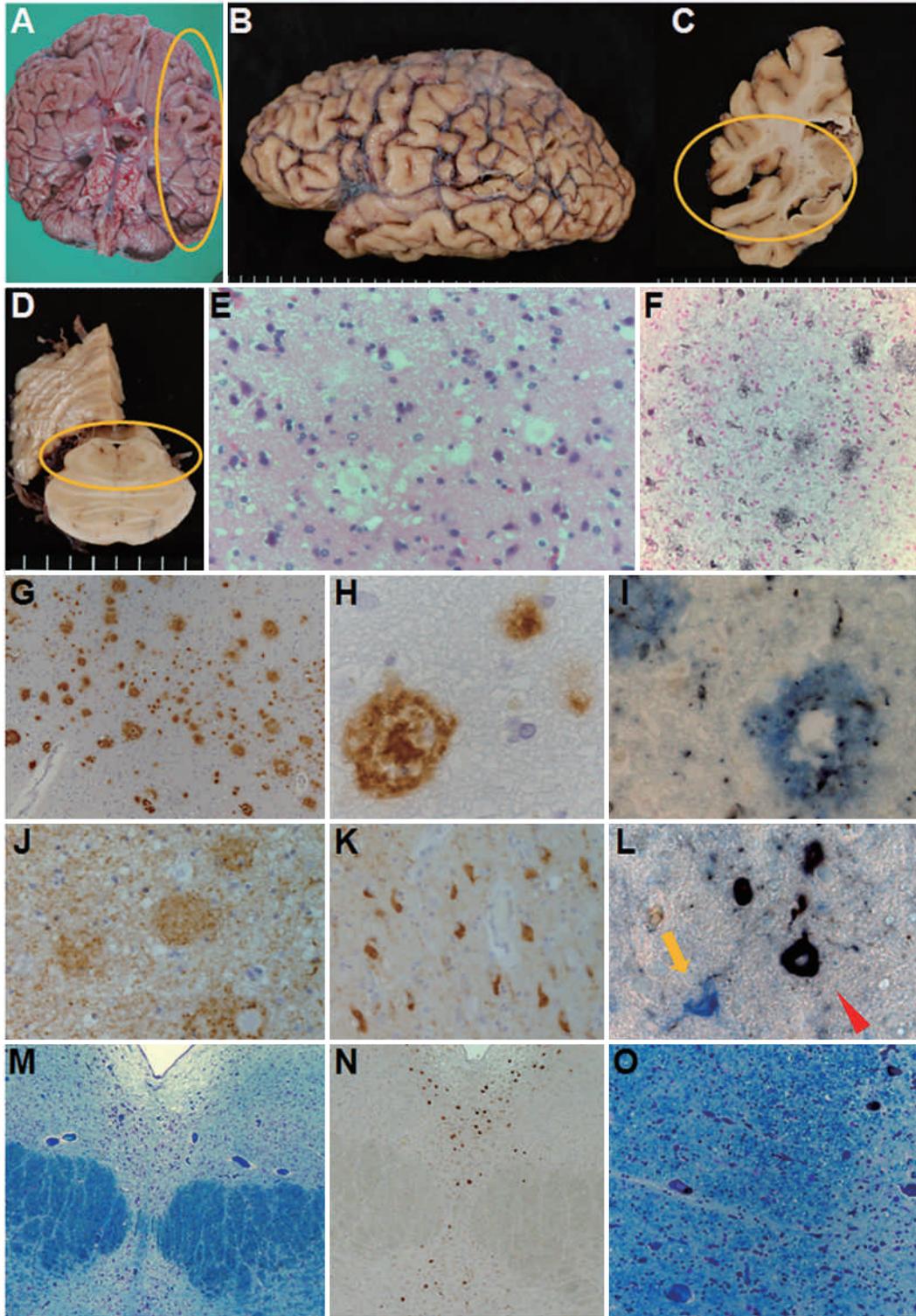


図6 症例2。A：脳底面の外観。左側頭葉の強い萎縮。B：左大脳側面。側頭葉前端部の萎縮と脳溝の開大。C：左上側頭回の高度の萎縮と海馬および海馬傍回の中程度の萎縮。D：青斑核の黒色調の減少。左側頭葉，HE染色。E：定型老人斑。左側頭葉，HE染色。F：老人斑と神経原線維変化。左側頭葉，ガリアス染色。G：多数の定型老人斑とびまん性老人斑。左側頭葉，A β 免疫染色。H：定型老人斑とびまん性老人斑。A β 免疫染色。I：老人斑（A β ：青）とその中の変性軸索（リン酸化タウ：黒）。二重免疫染色。J：老人斑の変性軸索。リン酸化タウ免疫染色。K：神経原線維変化。左側頭葉，リン酸化タウ免疫染色。L：神経原線維変化。3リピート（R）タウ（青）および4リピート（R）タウ（茶）二重免疫染色。左側（黄矢印）のゴーストタングルでは4Rタウ（茶）の染色性が減弱し、ほぼ青（3Rタウ）のみ陽性である。しかし右側（赤矢頭）に見える神経原線維変化（NFT）では両者が陽性で、4Rタウ、3Rタウともに存在している。M：橋の縫線核と上中心核。神経細胞数の軽度の減少。KB染色。N：縫線核と上中心核。多数のリン酸化タウ陽性神経細胞が見られる。O：ノルアドレナリン含有神経細胞の高度脱落。青斑核，KB染色。

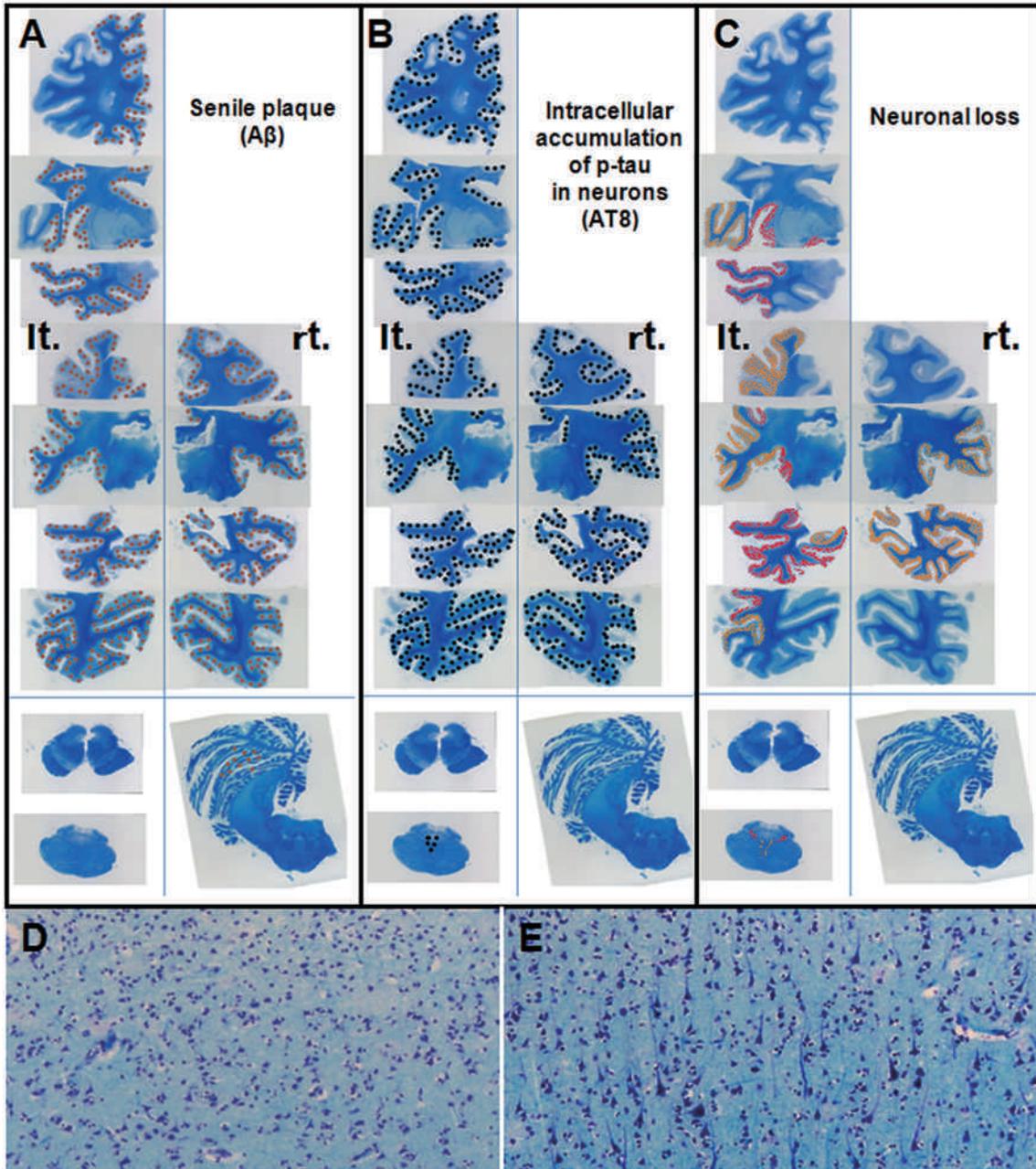


図7 症例2。A：老人斑の分布。茶点は中等量以上の老人斑を認める部位。Braak and Braak 分類の Stage C に相当。左右差は見られない。B：リン酸化タウ蓄積神経細胞の分布。黒点で示す。Braak and Braak 分類の Stage VI に相当する。C：神経細胞脱落の分布。赤点は中等度以上の脱落、橙点は軽度の脱落。左側頭葉、扁桃核、青斑核の強い神経細胞脱落。それは前頭葉、後頭葉にも及んで、左右差が見られる。D：左側頭葉上側頭回皮質。KB 染色。E：右側頭葉上側頭回皮質。KB 染色。神経細胞脱落は左側頭葉上側頭回皮質（D）で顕著である。

く軽度減じて見えたが、第3, 4, 6, 7, 12脳神経では、有髄神経線維の密度、髄鞘および軸索の形態に著変ない。

大脳皮質で、軽度であるが海綿状変化を認めたことから、プリオン病を念頭に置き、プリオンに対する免疫染色を行ったところ、小脳皮質で老人斑のβアミロイドの周囲にプリオンが蓄積していた（図8D、図8

E）。しかし東北大学医学部創生応用医学研究センター北本哲之教授に依頼して行って頂いた保存凍結脳標本のプリオン蛋白ウエスタンブロットングおよび遺伝子解析でプリオン病は否定された。老人斑アミロイド周囲に凝集した正常プリオンを染め出したものと考えられた。

神経病理所見のまとめ

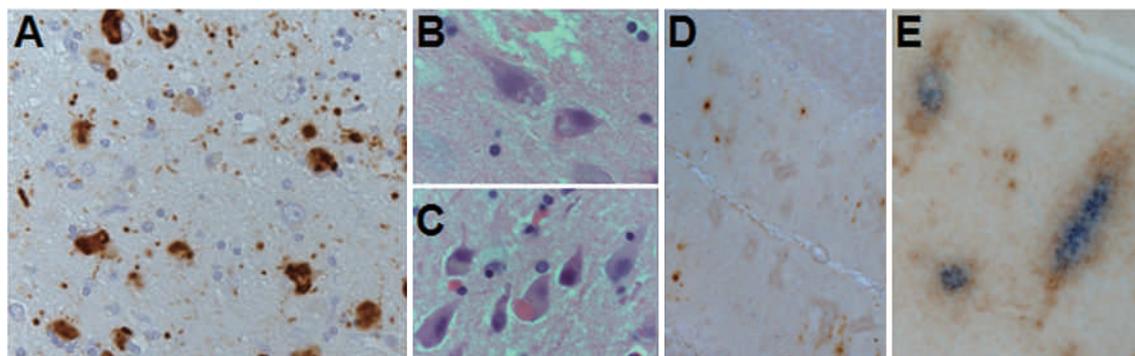


図8 症例2。A：アルツハイマー病に伴うリン酸化 α -シヌクレイン封入体およびスレッド。扁桃核，リン酸化 α -シヌクレイン免疫染色。B：顆粒空胞変性。海馬，HE染色。C：平野小体。海馬，HE染色。D：小脳皮質のプリオン免疫染色。E：老人斑周囲のプリオンの凝集。小脳皮質，A β （青）およびプリオン（茶）二重免疫染色。

1. アルツハイマー病

- (1) 大脳萎縮；脳重1,000 g（硬膜含む），大脳皮質の菲薄化（左側優位，側頭葉中心）。
 - (i) 神経細胞脱落（左側優位）—高度：青斑核，マイネルト核，中等度：側頭葉，島皮質，海馬傍回。
- (2) 老人斑
 - (i) 定型老人斑：極めて多量；大脳皮質（後頭葉を含む），扁桃核，多量；マイネルト核，中等量；海馬，海馬傍回，側坐核。
 - (ii) びまん性老人斑：多量；大脳皮質（後頭葉を含む），扁桃核，マイネルト核，海馬，海馬傍回，側坐核，中等量；青斑核，小脳皮質。
- (3) 神経原線維変化
 - (i) 神経原線維変化：多数；海馬，海馬傍回，大脳皮質（後頭葉を含む），マイネルト核，中等；側坐核，扁桃核，縫線核，小脳皮質。
 - (ii) プレタングル：多数；海馬，海馬傍回，大脳皮質（後頭葉を含む），中等；マイネルト核，側坐核，扁桃核。
 - (iii) ゴーストタングル：多数；側頭葉，扁桃核，中等；海馬，海馬傍回，側頭葉以外の大脳皮質，側坐核。
- (4) アルツハイマー病に伴うリン酸化 α -シヌクレイン封入体およびスレッド：扁桃核に多数。
- (5) ニューロピルスレッド：中等量から多量（大脳皮質（後頭葉を含む）；海馬，海馬傍回，側坐核，マイネルト核，扁桃核）。
- (6) 平野小体および顆粒空胞変性：海馬に多数。
- (7) 脳アミロイド血管症：中等度；小脳，軽度；側頭葉，後頭葉。

神経病理学的考察

神経原線維変化（NFT）は後頭葉までを含む全大脳に出現し，老人斑（SP）は一次運動野，一次知覚野にまで拡がって見られた。Braak and Braak 分類では，NFT Stage VI，SP Stage C に相当すると考えられた。これらの組織学的変化は両側大脳で極めて高度で，左右差は認められなかった。一方，脳萎縮，神経細胞脱落は，顕著な左右差を認め，特に左側頭葉で強かった。

本症例では，うまく話が出来ない，という失語症状や計算の困難，時間に合わせてタクシーを呼ぶことが出来なくなる等の前頭葉機能障害（遂行・処理能力の障害）が初発症状であった。典型的なアルツハイマー型認知症の初発症状（近時記憶障害と日時の見当識障害等）とはかなり異なった臨床像を呈しており，前頭側頭型認知症（FTD）が疑われている。

これらの症状と関連して，本症例では大脳萎縮に左右差が目立ち，言語機能に強く関連するという左側頭葉後下方部（下側頭回後部等）や島回¹⁾に多数のNFT，ゴーストタングル，神経細胞脱落が顕著に見られた。これらの変化が失語症状（喚語困難や自発語の減少）や，通常のアルツハイマー型認知症では見られない臨床症状を生じた可能性が考えられた。文献では，右側に強い脳萎縮を認め，臨床的には大脳皮質基底核変性症（CBD）と診断されたが，病理学的にはアルツハイマー病であったという報告も見られる²⁾。同症例では，記憶力低下が軽微で失行や左右差のある運動障害が目立った，と記載されている。このような報告および本症例は，失語症状や意欲・自発性の低下等の臨床症状から前頭側頭型認知症と臨床診断されている症例に，アルツハイマー病が含まれている可能性

を教えている。

本症例の進行期に生じたパーキンソニズムについて、中脳黒質を含む脳幹部、大脳には、パーキンソン病関連の病理学的変化を認めなかった。大脳基底核に血管性病変（梗塞）の所見はなかった。黒質のメラニン色素含有神経細胞の軽度減少、青斑核のノルアドレナリン含有神経細胞の高度脱落、上中心核、縫線核のセロトニン含有神経細胞の軽度脱落と NFT が認められたこと、前頭葉を含む広汎な大脳皮質の障害と白質障害が、二次性パーキンソニズムの背景として推測された。

本症例では小脳皮質の老人斑にプリオン免疫染色陽性であった。老人斑アミロイドは正常プリオンとの関連性が強いと言われている。プリオン免疫染色陽性の際に留意すべき点であると考えられた。

神経病理所見から臨床経過を振り返って

武井洋一

本例は早期から失語を認め、常同運動の1つである周回が目立ったこと、脳画像で、前頭葉の萎縮が目立ち、脳血流低下も前頭葉主体であったことから、アルツハイマー型認知症としては非典型的と考えられた。一方で軽度とはいえ、初期から記憶力低下が存在したことから、失語は進行性非流暢性失語 (progressive nonfluent aphasia; PNFA) や意味性認知症 (semantic dementia; SD) といった前頭側頭型認知症に典型的な失語パターンとは異なること、脳血流 SPECT では前頭葉の血流低下に加えて、頭頂葉も血流低下を認めたこと、は前頭側頭型認知症としても非典型的な所見である。特に本例の失語では、発話速度の低下、文法的な単純さ、頻繁な喚語困難が主体であったことから、近年 primary progressive aphasia の1つとして注目されている logopenic progressive aphasia を考慮すべきであった。logopenic progressive aphasia は自発話および呼称における単語回収障害と、文・句の復唱障害を中核症状とする一方、単語理解や発話運動面は保たれ、明らかな失文法は認めない¹⁾。責任病巣は左側頭頭頂葉接合領域と言われており、音韻ループ機能の異常が推定されている²⁾。背景病理としてはアルツハイマー病が最も多い²⁾³⁾。本例のように60歳未満で発症した early onset Alzheimer disease で、発症初期に健忘が目立たない場合には53%が臨床的に別の診断名がつくことが報告されてお

文 献

- 1) 大槻美佳：高次機能障害各論 1.失語症 B.言語野の神経学. 神経内科 68 (suppl.5) : 166-173, 2008
- 2) 大迫美穂, 望月葉子, 釘尾由美子, 水谷俊雄, 林 秀明：大脳皮質基底核変性症と臨床診断された非典型的アルツハイマー病の1剖検例. 臨床神経 47 : 581-584, 2007

謝 辞

プリオン病に関する遺伝子解析, プロテオミクス等のご検索とご教示を賜りました, 東北大学医学部創生応用医学研究センター北本哲之教授に深謝申し上げます。

り⁴⁾, 主に前頭側頭型認知症関連の病名が多かった。前頭側頭型認知症は初老期認知症の1つとして重要な疾患であるが、鑑別診断として本例のような健忘が目立たないアルツハイマー型認知症に十分留意すべきである。

文 献

- 1) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al.: Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 76 : 1006-14, 2011
- 2) Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V et al.: The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology 71 : 1227-34, 2008
- 3) Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ et al.: A β amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol 64 : 388-401, 2008
- 4) Balsa M, Gelpi E, Antonell A et al.: Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. Neurology 76 : 1720-25, 2011

討 論

臨床所見について

関島：初診時の MMSE (Mini-mental state exami-

nation) が18点と低く、経過を追ってどんどん下がったということですが、それには失語の影響もあったのではないのでしょうか。

武井：あったと思います。MMSE が示すよりは認知機能障害は軽かったかもしれません。

隅：前頭側頭型の認知症を疑う症例だと思いますが、パーキンソニズムについてお伺いします。基底核の萎縮が軽度あったようですが、歯車用の筋固縮などのパーキンソニズムとリスペリドン投与との関係についてはどうお考えでしょうか。

武井：本症例のパーキンソニズムは、rigidity (固縮) は cogwheel ではなく、鉛管様でした。安静時振戦は全くありませんでしたし、左右差もはっきりしませんでしたので、特発性のパーキンソン病ではなく、二次性のパーキンソニズムを考えました。私もリスペリドン投与の影響の可能性を考え、投与量を減らしましたが改善しませんでした。

湯浅：本症例のパーキンソニズムにはリスペリドンの影響を考えます。リスペリドンはドパミン D2 受容体とセロトニン 5HT₂ 受容体に結合し拮抗する薬剤です。内因性のドパミンより結合力が強く 24 時間以上結合しているようです。他はドーパミンブロックで離解するのに、リスペリドンは離解しません。また、パーキンソン病、DLB (レビー小体型認知症) のような背景を持っておられる患者さんでは、すでにリスペリドンが離解して消失したはずなのに、元々の症状が出てきて消えないように見えるという可能性もあります。

隅：幻覚はなかったのですか。ジストニアや眼球運動障害はありましたか。

武井：幻覚はあったかもしれません。ジストニア、眼球運動障害は見られませんでした。

湯浅：注目すべき点は、大脳病変に非常に左右差があり、特に左の前頭葉が極端に萎縮しそれは側頭葉まで続いていることです。アプラキシア (失行) としては、肢節運動 (limb kinetic) 失行というより、観念運動 (idio-motor) 失行が考えられます。アプラキシアが初期からあったのか、どんな経過で進行したのかを知りたいと思います。更に、左大脳が萎縮しているのですから、失語症が問題になると思うのですが、non-fluent aphasia だったのでしょうか？復唱は出来たのですか。

武井：復唱は出来ませんでした。失行については、発症初期には模倣運動は出来る、とカルテに記載がありました。しかしその後シャワーなどが使えなくなった

りしましたので失行が出たのだと思います。本症例は、経過途中でパーキンソニズムが出て、DLB の可能性を考えもしたのですが、脳血流は後頭葉では保たれ、左前頭葉、側頭葉で低下したので、CT の所見なども併せて最終的に FTD (前頭側頭型認知症) と診断しました。FTD の分類では、progressive non-fluent aphasia (PNFA) か semantic dementia (SD) かと考えたのですが、PNFA に近いかと思っていました。関島：MIBG (心筋シンチグラフィ) は検査していないのですか。

武井：やっていません。

関島：脳血流は、前頭葉はかなり落ちていますが、頭頂側頭連合野や後部帯状回なども少し落ちているように見えますがどうでしょうか。

武井：私もそう思いました。

金子：年齢の割に LDL (low density lipoprotein cholesterol) やコレステロールなどが高い方でしたので、脳血管障害を疑って MRI を見たのですが、白質には問題がなさそうでした。側頭葉内側部にはほとんど萎縮はないと思います。仰臥位の撮影でも DLB などでは頭頂後頭葉が萎縮して見えますが、この方は脳溝の拡大がみられないので、頭頂後頭葉の萎縮は強くありません。冠状断で、右側頭葉はボリュームがしっかりありますが、左側シルビウス裂は明らかに拡大し、前頭頭頂部の脳溝が開大して見えます。一方、脳血流シンチでは、集積が低下しており、脳の形態と比べて程度が強いと考えられます。優位半球にもかかわらず脳血流低下があり、脳血管障害の所見が目立たないため、取り込みそのものの低下、すなわち皮質機能の低下を考えます。教科書的には、右利きの人で左側にこれだけ集積低下があると、認知障害、失語症があれば FTD を疑いますし、画像的にも前頭葉の萎縮が強いので FTD を考えます。

池田修：島が両側性に開いています。これはピック病に特徴的な画像で、この人には Pick 嗜銀球が出ていてのではないかと、自身の経験からは思います。AD (アルツハイマー病) ではこのような所見にはならないと思います。

神経病理所見について

中山： α -シヌクレイン陽性のレビー小体が扁桃体にほぼ局限してあったようです。本症例の病理所見は基本的には AD と思いましたが、パーキンソニズムを来した病変をどうお考えでしょうか。脳幹にはレビー小体はなかったのですか。

木下：脳幹にはレビー小体はありませんでしたが、中脳黒質ではメラニン含有神経細胞が軽度脱落し、青斑核には神経原線維変化 (NFT) と高度のノルアドレナリン性メラニン含有神経細胞脱落が見られますので、パーキンソニズムに関連したかもしれません。また、前頭葉皮質を含む広範な大脳皮質病変と白質病変があることから、リスペリドンなどの影響で容易にパーキンソニズムが出現するのではないかと考えました。

池田研：血管病変は全くなかったのですか。

木下：梗塞などの血管性病変は見られませんでした。

天野：本症例で計算が出来ないのがすごく気になります。この所見からは CBD (大脳皮質基底核変性症) などを考えます。本症例の画像所見で気になるのは大脳の萎縮です。脳溝の開大が、比較的後ろの頭頂葉も後頭葉も萎縮して見える所見で、FTD としては非典型的な所見です。

池田修：初老期発症 AD と老年期 AD の、 $A\beta$ とタウの病理所見は違うと言われていますが、まさにこの症例の所見は初老期 AD の所見です。老年期 AD では老人斑が多数広範に出現しますが、神経原線維変化が本症例ほど広くは出ない。これは65歳以降に発症した AD 患者さんでは見ない所見です。本症例の臨床症状

は、老人斑が起こしているのではなく、神経原線維変化とリン酸化タウの蓄積に関連して生じているのではないかと思いました。本症例のアポ E は E4/E4 ですか？何らかの遺伝的素因があるのではないのでしょうか。

池田研：側頭葉よりも前頭葉の脳回の萎縮のほうが強いようですが、神経細胞脱落も側頭葉が強かったのですか。

木下：側頭葉の神経細胞脱落が一番強いです。

池田研：側頭葉病変は、ピック病では上側頭回は保たれ、海馬も比較的保たれますが、海馬傍回と外側後頭側頭回が萎縮します。通常の AD では、神経細胞脱落は、海馬、海馬傍回、下側頭回から島回へ進展しますが、上側頭回は比較的保たれます。本症例では上側頭回で萎縮が強いので、AD としては典型的ではありません。30年ぐらい前「究極の AD」という論文を書いた時に、初老期発症 AD で脳萎縮が強い症例を何例か報告しました。いわゆる初老期発症 AD の萎縮の起こり始めは前頭葉から始まる、という報告もありますし、側頭葉から始まる、という症例の報告もあります。本症例のような病変を示す初老期発症 AD もあるのかという印象です。

特別講演：タウオパチーの臨床と病理

香川大学医学部 炎症病理学 池田研二

司会：天野直二 (信大・精神医学)

I はじめに

タウは微小管結合蛋白質の一種であり、チュブリンに結合してその重合を促進し、微小管の安定化に関与する。タウオパチーは細胞にタウの異常構造物が出現する変性疾患の総称である。タウの異常構造物は神経原線維変化 (NFT)、Pick 嗜銀球など様々な形態を示し、疾患に特異的な形態や分布を示すことが多い。ところでタウの異常構造物は変性疾患のようにその疾患の病因に絡んで一次性に形成される以外に、二次的に形成されることもある。例えば、亜急性硬化性全脳炎や進行性多巣性白質脳症ではウイルスが長期間核内に存在し、細胞がストレスに曝されることにより胞体内に NFT が形成される。またボクサー脳では若年者であっても NFT がみられる (dementia pugilistica)。さらには強いグリオシスを示すアストロサイトにもしばしばタウ陽性構造物 (thorn-shaped astrocyte)

が形成される。このような事実はタウの異常構造物の形成には種々の経路や要因があり、微小管から遊離したタウは変性疾患を含めたストレス環境下では凝集に向かうという、一般的な細胞変性形式を示している。

アルツハイマー型認知症 (ATD) は、老人斑に加えて NFT が出現するのでタウオパチーでもある。他にタウ蓄積が主要な病理変化である主な変性疾患として、神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT)、嗜銀性顆粒型認知症 (DAG)、皮質基底核変性症 (CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、ピック病などがある。

II アルツハイマー型認知症 (Alzheimer - type dementia : ATD)

ATD をタウオパチーの視点からみると、アミロイドカスケード仮説によれば NFT 形成はアミロイド β の下流に位置する。しかしながら臨床病理学的には神

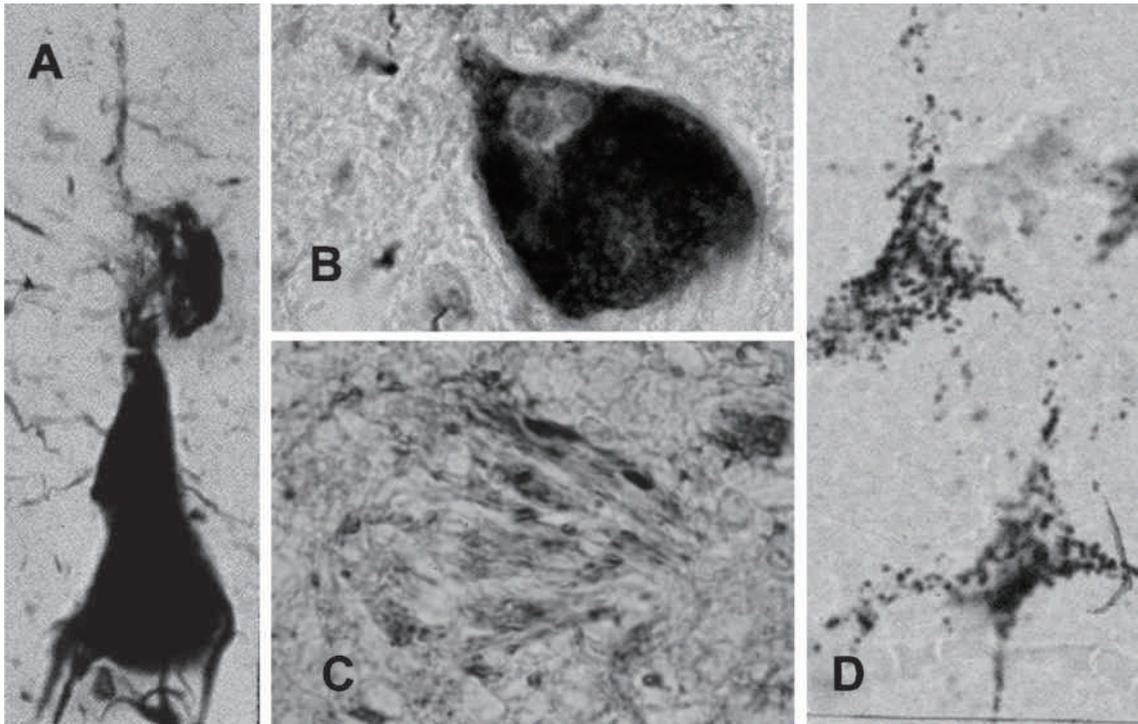


図9 アルツハイマー型認知症にみられる様々なタウ陽性構造物。A：NFT，B：pretangle，
C：ghost tangle，D：lysosome-like granules

経細胞脱落や認知症の程度はアミロイド β （老人斑）よりも NFT の量や分布に相関するということがよく知られており、臨床病理学的に NFT は重要である。NFT の形成には種々の経路や要因があり、ATD における NFT 形成は単一要因ではないようである。Alz-50 という抗タウ抗体で染色して ATD 脳を観察すると、図9D のような Alz-50 陽性顆粒を伴う神経細胞が視床下部以下の NFT の好発神経核に出現する。この顆粒は電子顕微鏡で観察するとライソゾーム様の構造を示し、カテプシンD で染色される。この事実は、視床下部以下の神経核の NFT 形成には、タウの正常な代謝過程においてライソゾームに何らかの障害が生じ、タウのターンオーバーが障害され、その結果 NFT が形成される可能性を示している¹⁾。タウの代謝過程の研究は注目されていないので検討が必要である。

NFT の形成に関連し、タウオパチーの1つで、次の項で紹介する SD-NFT では老人斑は出現せず NFT のみが出現する。NFT の分布は海馬領域を中心にブランクステージ (BS) III~IV に留まり新皮質には拡がらない。これは、新皮質に NFT が広がるためには何らかの促進因子が必要で、アミロイドカスケード仮説では、それはアミロイド β であり、トラン

スジェニック (Tg) マウスの実験結果で支持される。

家族性ピック病 (FTDP-17) のタウ遺伝子変異を導入した Tg マウスでは NFT は脳幹~間脳に留まり大脳皮質には出現しない。しかしアミロイド β が大脳に蓄積する APP-Tg とタウ Tg マウスにかけ合わせると大脳皮質にも NFT が出現する。また、タウ Tg マウスの大脳にアミロイド β を直接注入するとその周囲に NFT が形成される。このような事実から、ATD の NFT 形成は視床下部以下ではタウの代謝障害、辺縁系では加齢、新皮質ではアミロイド β の存在が主要な役割を果たしていると考えられる。

ATD の NFT の分布は神経細胞脱落やこれを反映した変性領域にほぼ一致している。NFT の分布を仔細に観察すると、一次性感覚領野では少なく、感覚情報が統合される脳の上位の連合野ほど多く分布するという階層性が認められる。これは、情報は正しくインプットされるのだが、それを統合して有効に利用する道具機能が障害されていることを示している。実際に ATD 患者では情報を間違えて解釈する (誤認・妄想)、単語としての言語は聞き取っているが意味理解が困難 (理解力の低下)、過去に蓄積した情報や経験をうまく利用できない (総合的判断力や論理的思考の障害)、といった症状が起こる。

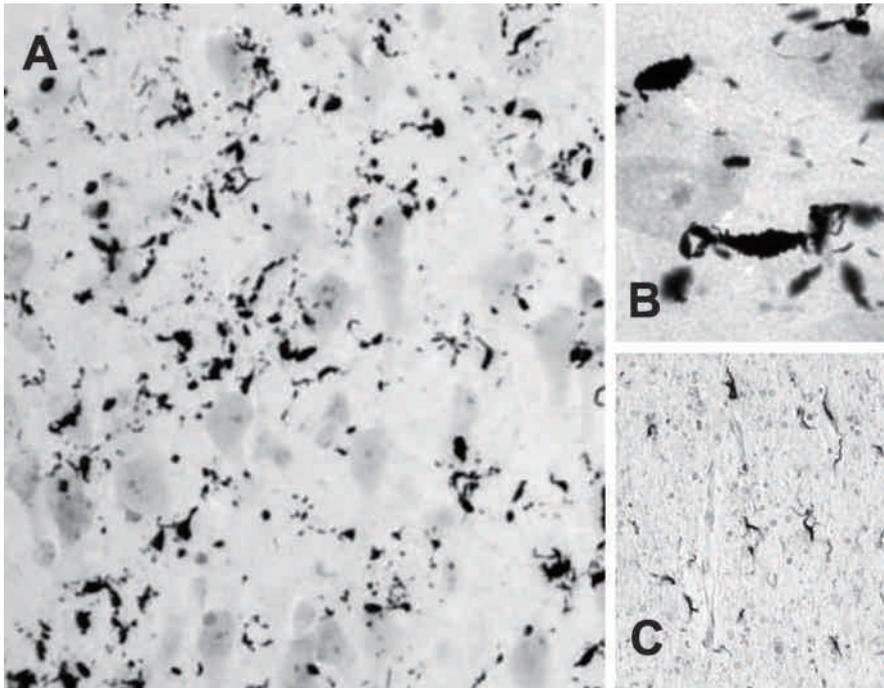


図10

A：ニューロピルに分布する grain。B：grain の表面には spine 様構造がみられることがある。C：coiled body は grain の分布する皮質下白質にみられる。

III 神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT)

SD-NFT は ATD よりも平均年齢が高い高齢者に見られる認知症疾患であり、高齢者認知症疾患の 3～6%程度を占めると考えられる。

SD-NFT 脳の病理所見の最大の特徴は、NFT は出現するが老人斑はないか、出現してもごく少ないことである。NFT は海馬～海馬傍回に多量に見られるが、側副溝を越えて側頭葉新皮質に入ると急減し、ほとんど出現しない。大脳新皮質では神経細胞の脱落は目立たず、層構造もよく保たれている。NFT の好発領域は経嗅内野、嗅内野、海馬台、海馬 CA1 であり、その分布様式は ATD と変わらない。NFT の程度は BSIII～IV (limbic stage) に相当し、BSV, VI の症例は見られない。皮質下の神経核にも NFT が出現し、その好発領域はマイネルト核、扁桃核、中脳被蓋灰白質、中心核などで、ATD の NFT の好発部位に全く一致してしている。SD-NFT では臨床経過が長くなっても NFT は新皮質に広がらない。

NFT 自体は老化と共に出現する加齢性変化である。認知症のなかった多数の高齢者脳の加齢性 NFT の増加と分布を調べると SD-NFT と連続性があることが分かる。SD-NFT は加齢性変化の究極の姿であって、高齢になっても脳にアミロイド β 沈着を免れた人たち (80歳代で 43.5%を占める) に起こる認知症であると考えられる。そのように考えると SD-NFT に老人斑が出現しないのは表面上の現象であって、実際はアミ

ロイド β 沈着の危険因子を持たない (少ない) か、アミロイド β 沈着抑制因子を (多く) 持っているか、であろうと考える方が自然である。SD-NFT では ATD と異なりアポ E の $\epsilon 4$ の頻度が低く $\epsilon 2$ の頻度が高いことが分かっている²⁾。

典型的な SD-NFT の臨床特徴は、病理像を反映して、記憶障害が他の認知機能障害に較べて目立つが、認知症状自体は軽く、経過も緩徐で、言語理解や意思の疎通も比較的によく、人格レベルも保たれていることが多い。SD-NFT では初期段階には病的な記憶障害以外は認知症を感じさせないが、経過とともに失見当が現れ、これに他の認知症状が徐々に加わる。記憶障害が長く続き amnesic MCI 像を示す定型的な症例だけでなく、経過が早く臨床像を明確に ATD と区別することが困難な症例や、精神病像で経過し、剖検で SD-NFT であったことが判明する症例もある³⁾。このような臨床像のパリエーションは個々の脳の脆弱性や代償能力の程度の反映とも考えられるが、さらに検討が必要である。

IV 嗜銀性顆粒型認知症 (Dementia with argyrophilic grains : DAG)

DAG は 1987 年に Braak & Braak⁴⁾ により、辺縁系の灰白質のニューロピルに嗜銀性の顆粒状構造物 (grain) と、同じ領域の白質のオリゴデンドログリアに封入体 (coiled body) (図 10) の出現を特徴とする老年期認知症疾患として報告された。DAG 発病の平



図11 DAGのgrainは海馬CA1, 海馬支脚, 海馬傍回, 迂回回, 扁桃核に多く, 次いで島回, 視床下部, さらに帯状回, 側頭葉新皮質, 側坐核, 中隔核にも広がる。このような分布は大脳辺縁系に一致している。

均年齢は80歳前後で, 脳血管障害やアルツハイマー病変などを伴わない純粋なDAGはもっと高齢発症の傾向がある。DAGは決して稀な疾患ではなく認知症患者の5~10%を占めると考えられている。

argyrophilic grainは異常リン酸化4リピートタウが主に樹状突起とその棘の部分に蓄積したものである⁵⁾。grainは海馬CA1, 海馬支脚, 海馬傍回, 迂回回, 扁桃核, 次いで島回, 視床下部の一部に多く分布している。さらに帯状回, 側頭葉新皮質, 側坐核, 中隔核にも見られる(図11)。この分布は大脳辺縁系に一致し, DAGは辺縁系認知症(limbic dementia)である。神経細胞脱落はgrainの分布する領域に見られるが軽度で, その他の大脳新皮質も, 進行した症例でもよく保たれている。このような病理特徴は, 近時記憶が目立つ記憶障害, 次いで時, 所の見当識障害が現れるが認知症は軽~中等度に留まるという病像とよく合致する。DAGの臨床特徴は不機嫌, 衝動性, 易刺激性や焦燥といったBPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)にあり, これは辺縁系, とくに扁桃核~海馬傍回が冒される病理特徴を反映している⁶⁾。DAGとよく似た病態を示すものとして辺縁系認知症がある。辺縁系認知症という概念は, 辺縁系が高度に冒されたヘルペス脳炎後遺症で, 健忘

と Kluever-Bucy 症状群を伴い行動異常を特徴とする病態である⁷⁾。辺縁系病変が軽度のヘルペス脳炎や傍腫瘍性辺縁系脳炎では, 健忘と行動異常を示すが Kluever-Bucy 症状群は伴わず, DAGとよく似た症状を示す。また mesolimbocortical dementia として報告され, 辺縁系に変性を示す稀な症例群の臨床像も DAGに極めてよく似ており, DAGが limbic dementiaであることを支持している。ところで DAGの情動面の症状はピック病などでの易怒性と相同なものとなえられがちであるが, 両者には違いがある。ピック病では「我が道をゆく行動」や「常同的な行動」が現れ, これを阻止すると怒りが放置しておけば怒ることはない。これに対して DAGではしばしば「理由のない怒り」が見られる。これは両疾患での侵される脳領域の相違に基づくものと考えられる。

V 皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)

CBDは1967年に Rebeizらにより大脳の中心溝近傍の前頭・頭頂領域が左右差のある萎縮を示すとともに, 基底核以下にも病変を示す疾患として報告された⁸⁾。当初, 大脳皮質の変性領域に neuronal achromasia (=ballooned neuron) と黒質に corticobasal inclusionが見られることが病理特徴とされていた。1990年代になって CBDにはタウ蛋白異常構造物が広汎に出現することが分かってきた。タウ蛋白異常構造物の沈着の検討からオリゴドンドログリアの終末領域の inner loop や outer loop に argyrophilic thread が形成され, この疾患に特徴的な astrocytic plaque はアストロサイトの突起の遠位部に形成されることなどが明らかにされ, この疾患がグリアにも一次変性が起こる neuroglial degeneration であることが分かってきた(図12)⁹⁾。後に国際病理診断基準も作成され¹⁰⁾, 細胞病理学的な診断が容易になり, これに基づく剖検報告の蓄積に伴い, 定型的な症例のみではなく大脳の萎縮部位にバリエーションが大きく, 臨床症状も多様な疾患であることが分かってきた(図13)。運動障害や失行症状で初発する中核的な群(定型型あるいは古典型)は約60%弱である¹¹⁾。

CBDの臨床症状は神経症状と認知症や人格変化からなる精神症状で構成される。定型例の初発神経症状は上肢や下肢の運動拙劣が多く, 「ぎこちない」「不器用になった」などと訴える。上肢から始まり左右差が見られることが多い。歩行障害がこれに次ぐ。運動が拙劣になるとともに動作も緩慢となり, 転倒しやすく

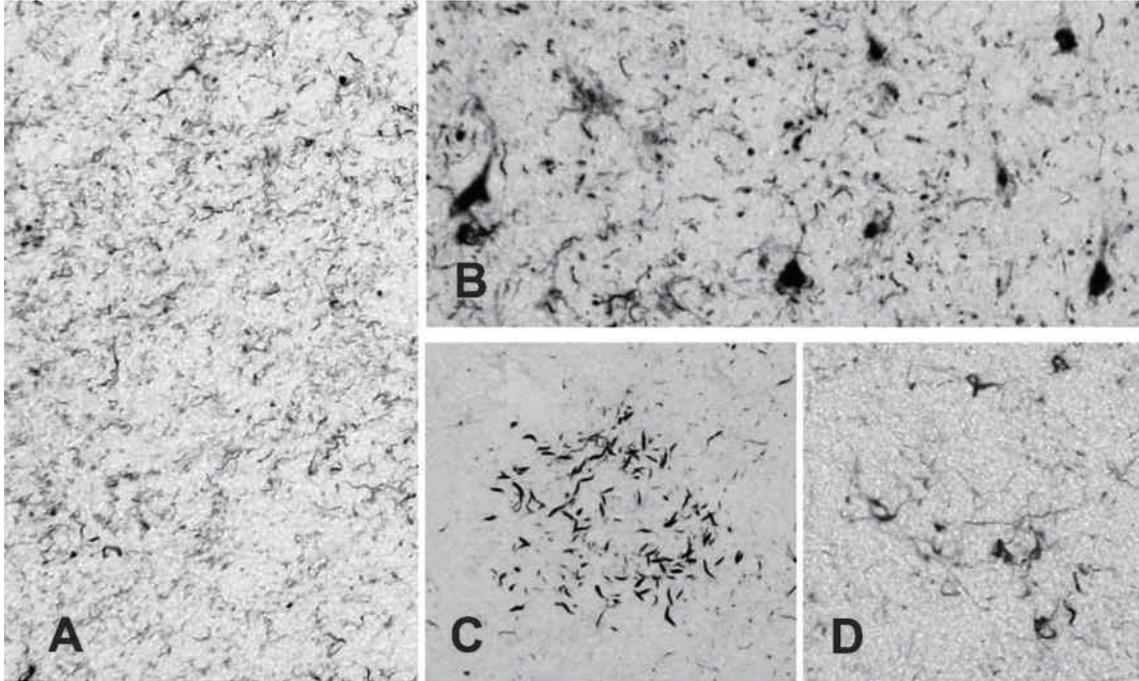


図12 CBD にみられる多彩なタウ陽性構造物。A : argyrophilic thread, B : pretangle, C : astrocytic plaque, D : coiled body。

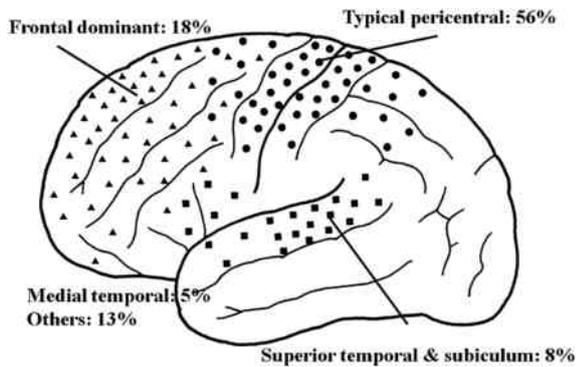


図13 CBD38剖検報告例にみられる萎縮領域の主座は定型的な中心溝周囲以外に前頭葉や言語野, 内側側頭葉などにも萎縮の中心がり多彩である。このような萎縮領域のバリエーションは臨床に反映する。

なる。失行症状は頻度が高い。他人の手徴候は特徴的であるが必発ではない。後中心回にも病変が及ぶので感覚障害が出現することもある。不随意運動ではミオクローヌスが最も現れやすく、発症肢に見られる。

CBD の大脳の萎縮部位にはバリエーションがあり、病変が前頭葉に始まる場合は人格変化で始まり、臨床的に前頭側頭型認知症 (FTD) との区別が困難であるが人格変化の程度は一般に軽い。これは CBD の大脳の萎縮・変性の程度が、ピック病などより軽いことに対応している。上側頭回や弁蓋部の言語野に萎縮の

中心がある場合は、進行性の失語症状を示す¹¹⁾。大脳病変分布の相違は明瞭なものではなくお互いにオーバーラップしたり、症例ごとに病変の程度や広がりも異なっている。CBD の大脳病変は進行性に広がるので、FTD や失語症状で始まる CBD 例でも進行すると運動障害などの神経症状や失行症状が出現することが多い。

VI 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP)

PSP は1964年に Steele ら¹²⁾によって報告された進行性の神経変性疾患であり、CBD とともにパーキンソン病関連疾患である。PSP と CBD は近縁疾患であり、ともにニューロンとグリアの両方に4リピート型の異常なタウが出現する neuroglial degeneration である。PSP でもタウ蛋白異常構造物が検討され、tuft-shaped astrocyte (図14) と呼ばれる特異的なタウ陽性構造物が、前頭葉の特に上・中前頭回や線条体に多く出現するので病理診断は容易である¹³⁾。病変の主座は皮質下神経核にあり、その分布はルイ体、黒質、淡蒼球内節、上丘を含む中脳被蓋、小脳歯状核に強く、次いで、視床、淡蒼球外節、線条体、中脳網様体、赤核、青斑核、橋被蓋および橋核、下オリブ核と広範である¹²⁾。これを反映した神経症状が現れる。

PSP の神経症状は定型的で診断は比較的容易な疾

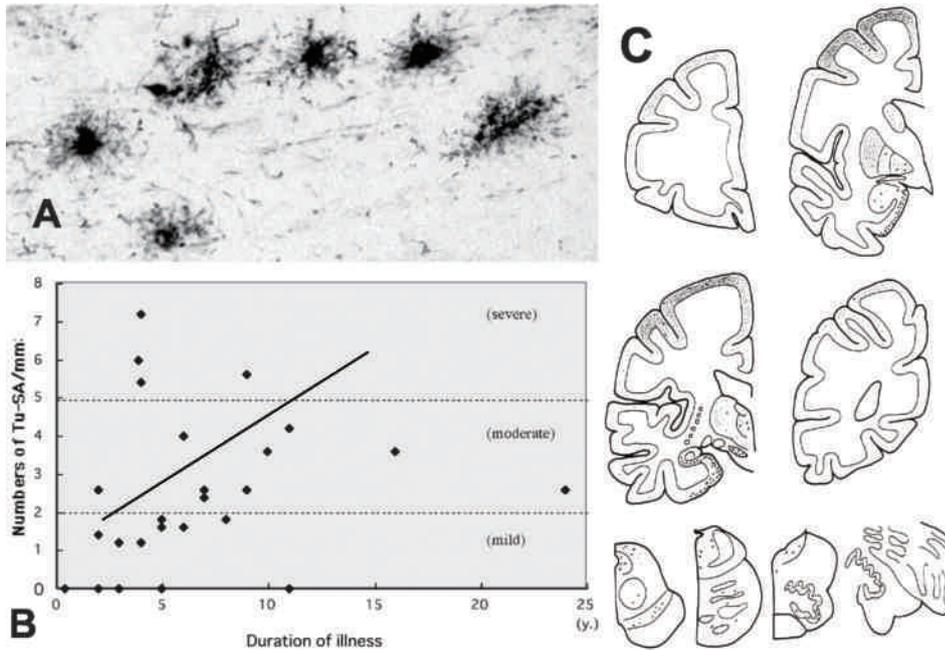


図14

PSP に特異的に出現する tuft-shaped astrocyte (A)の出現は経過年数にほぼ比例する(B)。前頭葉、とくに上、中前頭回に多く分布する(C)。

患者であるとされるが、初期症状は必ずしも一定ではない。歩行障害で始まることが多く、不安定ですくみ足歩行や突進現象が見られる。易転倒性や歩行障害について動作緩慢、構音障害、これより少ないが眼球運動麻痺で始まることもある。核上性眼球運動麻痺は最もよく知られている症状で、垂直方向、とくに下方の注視麻痺が最初に起こり、次いで上方視が制限される。パーキンソニズムは振戦を伴うことは少なく固縮が目立ち、四肢よりも頸部や体幹に強く現れる(体軸性固縮)。末期になって頸部、体幹の固縮が高度な場合でも四肢の固縮は軽度であることが多い。動作は緩慢で瞬目が少ない、凝視したような表情を示す。末期になると首が後屈して強直する症状(項部ジストニア)が見られる。

PSP では神経症状と並んで感情障害や幻覚・妄想状態などの精神症状が出現する。人格変化と認知症はほぼ必発である。認知症は病変の主座が皮質下にあることから皮質下性認知症と言われる¹⁴⁾。これは大脳皮質性の認知症とは異なり、高次機能は比較的に保たれているが、それを活性化させる能力に問題がある認知症である。このような皮質下性認知症の特徴は前頭葉症状と類似している。実際に、PSP では神経心理学的な検査で注意力の低下、言葉の流暢さの障害、抽象思考や理解の障害、把握反射、視覚性探索反応(目の前のものを掴む)、模倣行動(指示されていないのに目の前の動作をまねる)などの前頭葉徴候が高頻度で出現する。病理学的にもこの疾患に特有なグリア病変が

前頭葉に広がっている(図14)¹³⁾。これらの所見から、今日ではPSPの認知症は前頭葉性と捉える考え方がある。

CBDとPSPが類縁疾患であることはタンパク化学的研究でも支持されている。両疾患の不溶性タウC末端のバンドパターンを比較すると、PSPでは33kDa、CBDでは37kDaの断片が出現する¹⁵⁾。稀にPSPとCBDの両方の病理特徴を示す症例が存在して診断が困難なことがあるが、そのような症例では33kDaと37kDaの断片が出現する(未発表データ)。

Ⅶ ピック病とFTLD-TDP

かつてピック病の約半数にはPick嗜銀球が出現しないとされていた¹⁶⁾。1996年以降、抗タウ抗体に陰性であるが、抗ユビキチン抗体に陽性を示す封入体(ユビキチン封入体)がPick嗜銀球を伴わないほとんどの症例に出現することが分かってきた。この封入体はOkamotoら¹⁷⁾によってALS-D(dementia with amyotrophic lateral sclerosis)に報告されていたユビキチン封入体と全く同じものであった。その後、ユビキチン封入体の構成タンパクがTDP-43であることが明らかにされ¹⁸⁾、かつてピック病と総称されていた疾患はPick嗜銀球を伴うピック病、ユビキチン封入体を伴うFTLD-TDP、その他、に分けられた。FTLD-TDPは封入体の形態に従ってさらにtype A～type Dに細分類されている。興味深いことにCBDとPSPのタウC末断片で見られたのと同じ現象がFTLD-TDPのTDP-43のC末断片にも見られ、type

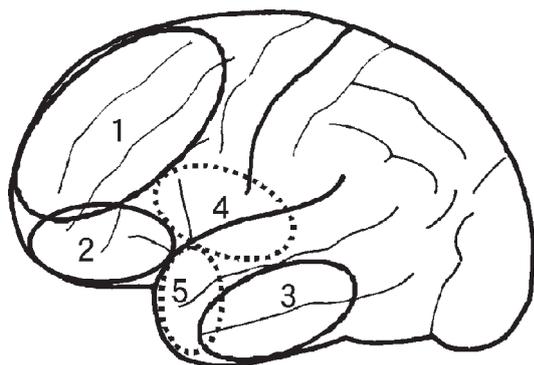


図15 FTLDの臨床類型 (FTD, PNFA, SD) と対応する脳萎縮領域。FTD (1, 2, 3の実線円領域) は性格と行動の変化が中心症状。さらに前頭葉穹隆面(1)の発動性低下, 前頭葉底面(2)と中, 下側頭回(3)の欲動的脱抑制を示す領域に分けてもよい。失語群(破線円領域)は, 弁蓋部・上側頭回(4)のPNFAと, 側頭葉前部(5)のSDに分けられる。

A~type DのC末は異なるバンドパターンを示す¹⁹⁾。すなわちFTLD-TDPでもC末断片が疾患の病態を規定している。このうちtype Cは意味性認知症 (semantic dementia: SD) に親和性がある。

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は, 脳萎縮の領域に従って前頭側頭型認知症 (FTD), 意味性認知症 (SD), 進行性非流暢性失語 (PNFA) の臨床類型に分けられるが (図15), SDでは側頭葉前方部に限局性萎縮がある。萎縮には左右差があり, 左優位萎縮が大多数であるが, 右優位萎縮例も少数存在する。左側頭葉前方部は意味記憶の貯蔵部位と考えられており, SDではこの領域に進行性的変性が起こるために語の意味が分からなくなるという特有な症状が起こる。ところでSDであっても特有な意味記憶障害は必ずしも初発症状とは限らず経過中に明らかとなってくることもある。SDの大多数はFTLD-TDPのtype Cであり, 1疾患単位といってもよいほどかなり均質な臨床病理群を構成している。

このようにFTLD-tauとFTLD-TDPのそれぞれに属する疾患群やサブタイプが蓄積タンパクの種類とその形態に従って病理分類 (診断) されるようになると, 臨床像との対応に関心が持たれる。ピック病は臨床類型としてのFTDとPNFAに親和性がある。しかしピック病でSDやCBS (皮質基底核症状群) を示す症例も知られている。FTLDに属する疾患がなぜ萎縮領域の多様性を示すのかは分かっていないが, ヒトにおいて高度に発達した脳の前部が侵される疾患は, ATDなどに比べて新しい疾患であると考えら

れる点にヒントがあるのではないかと思量される。実際にピック病やFTLD-TDPではATDと異なり, 欧米人と日本人では頻度や家族性などに違いがある。

VIII おわりに

孤発性タウオパチーという非常に広範な領域について筆者の過去の研究内容を中心に紹介した。従って教科書的で基本的な事項については触れていないことも多いので, これについては成書²⁰⁾を参考にして頂きたい。

孤発性タウオパチーは大きくわけて, 前方型タウオパチー (FTLD-tau) と後方型タウオパチーに分けられる。前者にはピック病, DAG, CBD, PSPが属し, 3リピートまたは4リピートタウタンパク異常であり, これらの疾患は人格と行動の変化を含めた脳の前部の機能が関与する症状を特徴とする。一方, 後方型タウオパチーに属するATDやSD-NFTでは道具機能障害を特徴とし, 3および4リピートタウタンパク異常である。なおSD-NFTが前方型認知症に分類されていることがあるが, ST-NFTの項目で述べたようにこの疾患の成り立ちからみるとATDの近縁疾患であり, 後方型認知症に属せしめるのが妥当と考える。

文 献

- 1) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Kondo H, Haga C, Iritani S, Tuchiya K: Alz 50/Gallyas-positive lysosome-like intraneuronal granules in Alzheimer's disease and control brains. *Neurosci Lett* 258: 113-116, 1998
- 2) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Sahara N, Mori H, Usami M, Sakata M, Mizutani T, Wakabayashi K, Takahashi H: A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E e2 allele. *Ann Neurol* 41: 693-695, 1997
- 3) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Oda T, Kato M, Iseki E, Kosaka K, Wakabayashi K, Takahashi H: Clinical aspects of 'Senile dementia of tangle type' — A subset of dementia in senium separable from late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 6-11, 1999
- 4) Braak H, Braak E: Argrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 76: 124-127, 1987

- 5) Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, Haga C: A study of dementia with argyrophilic grains. Possible cytoskeletal abnormality in dendrospinal portion of neurons and oligodendroglia. *Acta Neuropathol* 89: 409-414, 1995
- 6) Ikeda K: Clinical aspects of dementia with argyrophilic grains. In; *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd series vol 89, pp549-552, Elsevier, London, 2008
- 7) Gascon G, Gilles F: Limbic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 36: 421-430, 1973
- 8) Rebeiz J.J, Kolodny EH, Richardson EP: Corticodentato nigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 18: 20-33, 1968
- 9) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Nishimura T: Glial tau pathology in neurodegenerative diseases: Their nature and comparison with neuronal tangles. *Neurobiol Aging* 19: 85-91, 1998
- 10) Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, Jellinger K, Lantos PL, Lippa CF, Mirra SS, Tabaton M, Vonsattel JP, Wakabayashi K, Litvan I: Office of rare neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 935-946, 2002
- 11) Ikeda K: Basic pathology of corticobasal degeneration. *Neuropathology* 17: 127-133, 1997
- 12) Steele JC, Richardson JC, Olzewski J: Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and dementia. *Arch Neurol* 10: 333-359, 1964
- 13) Matsusaka H, Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Inoue M, Yagishita S: Astrocytic pathology in progressive supranuclear palsy: significance for neuropathological diagnosis. *Acta Neuropathol* 96: 248-252, 1998
- 14) Albert ML, Feldman RG, Willis AL: The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 121-130, 1974
- 15) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Tsuchiya K, Yagishita S, Takamatsu J: Intracellular processing of aggregated tau differs between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neuroreport* 12: 935-938, 2001
- 16) Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Großhirnrinden - atrophie ("Picksche Krankheit"). *Ztschr Ges Neurol Psychiatr* 101: 470-511, 1926
- 17) Okamoto K, Murakami N, Yoshida H, Hashizume M: Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol* 239: 426-430, 1992
- 18) 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
- 19) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 84: 60-70, 2008
- 20) 認知症テキストブック. 日本認知症学会編, 中外医学社, 東京, 2008

特別講演についての討論

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・分子病理学)

天野: 高齢で, 特に女性で, 画像では強い脳萎縮が見られますが臨床症状は軽い, という患者さんがおられますね。こういう患者さんが病理学的に argyrophilic grain dementia (嗜銀顆粒性認知症) である可能性についてはいかがですか。grain dementia では人格変化などの特徴のある臨床像を呈する傾向があると思いますが, 扁桃核など, 障害される部位の問題が非常に大きいのではと思います。

池田研: しっかりとした臨床所見と病理所見が揃った

報告はありませんので、精神科の先生に症例の蓄積に頑張ってもらいたいと思います。細かく臨床をみて、症状と病理の対応が重要です。

池田修：先生のように沢山の標本を見ている人が、ピック病（ピック小体病）は20例弱しか見ていないということは、ピック病は非常に稀な疾患なのですね。一般的には、認知症全体のなかでADが60%と書かれています。先生が病理を見てきたご経験から認知症の中で、AD、タウオパチーはおよそどれ位の比率なのでしょう。

池田研：東京都精神医学総合研究所（精神研）で、189例だったか認知症の連続剖検を調べ、変性症の認知症例で、ADは40%でした。精神研の症例です。集まる症例にバイアスがかかっていると思います。全般的には変性性認知症例の6割くらいがADだと思います。血管性の認知症で基底核にラクナ梗塞などがあるとパーキンソニズムが出ますが、併せて幻覚、幻視があるとDLB（レビー小体型認知症）と診断される患者さんがおられますので、臨床診断のDLBの中には血管性の認知症が入っているのではないかと思います。連続剖検例で見るとDLBは報告されている

より少なく、grain dementiaのほうが多いと思っています。

中山：TDP-43の切断のパターンの違いによって細胞内の発現が違うということですが、それはTDP-43のアミノ酸の変異によって切断パターンが違うのか、分解する側のプロテアーゼなどが違うのか、そのメカニズムはどのようになっているのでしょうか。

池田研：分かっていません。それが分かればこの疾患が何故起こってきたのかが分かると思います。非常に重要なことだと思います。

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