

## 高齡発症の前頭側頭葉変性症の1剖検例

岩崎 靖<sup>1)\*</sup> 森 恵子<sup>1)</sup> 伊藤 益美<sup>1)</sup> 出口 晃<sup>2)</sup> 吉田 眞理<sup>3)</sup>

**要旨：**症例は死亡時86歳の男性である。80歳時に行動異常で発症し、反社会的で自己中心的な行動がめだった。病理学的検索により前頭側頭葉萎縮と側脳室拡大、ユビキチン陽性/TDP-43陽性/タウ陰性の変性神経突起をみとめた。TDP-43 proteinopathyを確認できた高齡発症の前頭側頭葉変性症の貴重な剖検例と思われた。

(臨床神経 2011;51:426-429)

**Key words：**前頭側頭葉変性症, 精神症状, 変性神経突起, ユビキチン, TDP-43

## はじめに

前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) は前頭側頭葉に限局性変性を呈する疾患群である<sup>1)</sup>。病理学的にタウ陽性構造物をともなうFTLD-tau, ユビキチン陽性構造物をともなうFTLD-Uなどに分類され<sup>1)~3)</sup>。FTLD-Uの中でもTDP-43 (TAR DNA-binding protein of 43 kDa) 陽性封入体<sup>4)</sup>をともなう一群はFTLD-TDPに分類される<sup>2)3)</sup>。われわれはユビキチン陽性/TDP-43陽性/タウ陰性の変性神経突起を多数みとめ、運動ニューロン系の障害が明らかでなかったFTLD-TDPの男性例を経験した。FTLD-TDPの高齡発症例はまれであり、臨床所見と病理学的所見を検討して報告する。

## 症 例

患者：死亡時86歳、男性

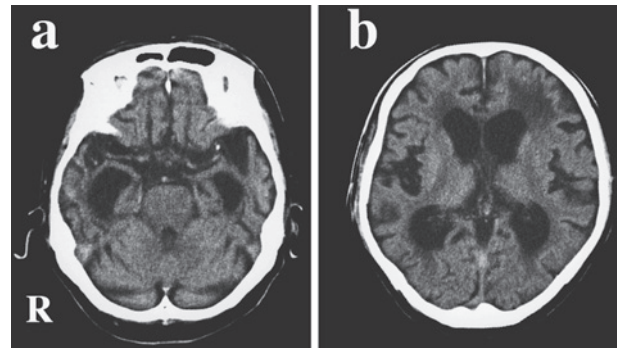
既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：会社経営者。PTA役員や自治会長も歴任。

現病歴：80歳時に釜戸で火を焚き自宅屋根が延焼した。神社や学校で落ち葉に火をつけ、何度も消防車が出動した。81歳頃より全裸で外出、近隣に風呂や食事を頼んで回る、他人の自転車に無断で乗る、混雑する道路で交通整理をする、信号待ちの車に手をかけヒッチハイクする、駐車中の車を無断で運転しデイサービスに行く、所構わず唾をばくなどの社会的問題行動や自己中心的行動が出現し、近隣の苦情、警察沙汰が頻回となった。常同行動(畑仕事を毎日継続、近所を昼夜徘徊)や異食行動(腐った物を食べる)もみられた。86歳時に脱水のため入院した。

入院時所見：意識清明で構音障害なし。非協力的で、認知機能検査は施行不能だった。言語理解は良好で、失語症状は明らかでなかった。運動麻痺や錐体路徴候、失調、パーキンソニズム、不随意運動はみとめなかった。球麻痺、舌や四肢の筋萎縮、線維束性収縮は明らかでなかった。頭部CTで前頭側頭葉皮質の萎縮、側脳室拡大をみとめた(Fig. 1a, b)。血清梅毒反応検査は陰性だった。

入院後経過：日常生活動作は自立し、暴力行為や幻視、幻聴はなく、疎通性は比較的保たれていた。全身状態悪化により2カ月後に死亡。臨床診断はアルツハイマー病 (Alzheimer disease ; AD) だった。



**Fig. 1** Head CT of the present patient obtained 5 years after the onset of dementia (at the age of 85).

Frontotemporal atrophy is observed, particularly in the medial temporal lobe. Lateral ventricular dilatation is apparent, particularly in the anterior and inferior horns. Periventricular low densities are also recognized especially in the left frontal subcortex without apparent cerebrovascular disease. a: At the level of the hippocampus. b: At the level of the basal ganglia. R: right side.

\*Corresponding author: 小山田記念温泉病院神経内科 [〒512-1111 三重県四日市市山田町 5538-1]

<sup>1)</sup>小山田記念温泉病院神経内科<sup>2)</sup>同 内科<sup>3)</sup>愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

(受付日：2010年11月10日)

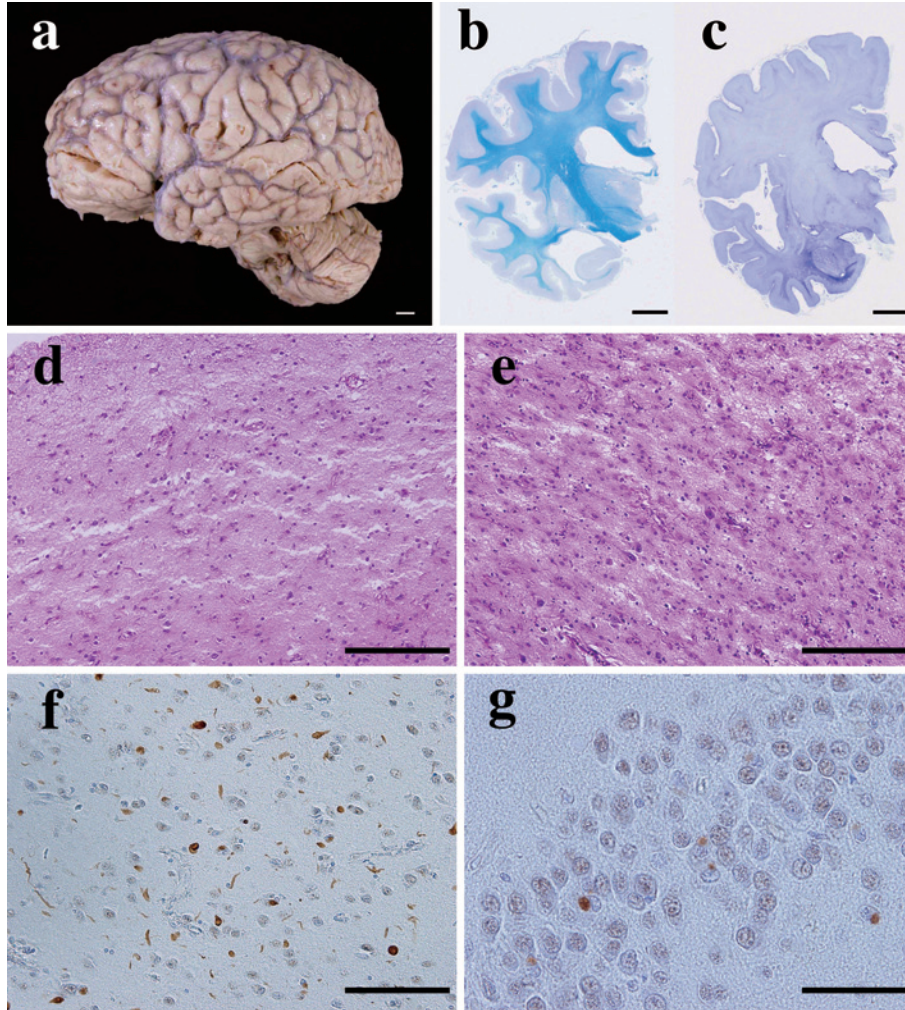


Fig. 2 Macroscopic and representative microscopic images of the brain.

- a: Macrophotograph of the formalin fixed brain. Gross cerebral atrophy is observed, particularly in the anterior portion of the frontal lobe and temporal lobe. The cerebellum is relatively preserved.
- b: Macroscopic images of the coronal section of the cerebral hemisphere. Dilatation of the anterior and inferior horns of the lateral ventricle is observed. Cortical atrophy is apparent, particularly in the temporal base. Although the hippocampus is relatively preserved, the subiculum and parahippocampal gyrus show severe atrophy. Klüver-Barrera staining. (At the level of the hippocampus).
- c: Fibrous gliosis is apparent, particularly in the white matter of the medial temporal lobe. Holzer staining. (At the level of the amygdala).
- d: Severe neuron loss and tissue rarefaction are apparent in the superficial temporal cortex. Hematoxylin and eosin staining.
- e: Neuron loss and tissue rarefaction is observed in the amygdala. Hematoxylin and eosin staining.
- f: Many TDP-43 positive dystrophic neurites and a few neuronal cytoplasmic inclusions are observed in the amygdala. Dystrophic neurites are long and tortuous in shape. Neuronal intranuclear inclusion is not apparent. TDP-43 immunostaining (anti-TDP-43, Protein Tech)
- g: Neuronal cytoplasmic inclusions in the dentate gyrus are immunopositive for TDP-43. TDP-43 immunostaining.
- Scale bars; a-c, 10 mm, d, e; 200  $\mu$ m, f; 100  $\mu$ m, g; 50  $\mu$ m.

病理所見：脳重 950g。肉眼的に前側頭葉萎縮がめだち (Fig. 2a)，剖面で前頭側頭葉皮質と白質の萎縮，側脳室拡大をみとめた (Fig. 2b, 2c)。海馬傍回の萎縮は高度だったが，固有海馬，脳幹，小脳は保たれていた。組織学的に前頭葉下面，側頭

葉，海馬支脚，移行嗅内野，島葉に皮質表層の高度神経細胞脱落とグリオース (Fig. 2d)，皮質下白質に萎縮とグリオースをみとめた。扁桃核の神経細胞脱落とグリオースは高度で (Fig. 2e)，免疫染色でユビキチン陽性/TDP-43 陽性/タウ

陰性の杆状や勾玉状の変性神経突起 (dystrophic neurites : DNs) を多数みとめ、神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions : NCIs) もみとめた (Fig. 2f). 神経細胞核内封入体はみとめなかった。前頭側頭葉皮質、海馬支脚や移行嗅内野、線条体にも多数の DNs と、一部に NCIs をみとめ、歯状回顆粒細胞には NCIs がみとめられた (Fig. 2g). 大脳白質にも TDP-43 陽性グリア細胞内封入体のみとめた。中心前回では少数の DNs をみとめたが、Betz 細胞はよく保たれ、錐体路変性はみとめなかった。黒質には少数の DNs をみとめた。舌下神経核はよく保たれ、DNs を少数みとめるのみで、NCIs や skein-like inclusion はみとめなかった。神経原線維変化と老人斑の出現はそれぞれ Braak stage II, CERAD stage B であった。嗜銀顆粒や Lewy 小体、Pick 球はみとめなかった。

凍結脳をもちいた TDP-43 遺伝子解析では変異のみとめず、不溶性画分のウエスタン・ブロット解析では、リン酸化 TDP-43 陽性 C 末側バンドは孤発性 FTLD-U パターン<sup>5)</sup>を示した。

## 考 察

FTLD は臨床的には本症例のように行動異常や精神症状が前景に立つ前頭側頭型認知症、言語症状が前景に立つ意味性認知症、進行性非流暢性失語に分類される<sup>1)6)</sup>。病理学的にはユビキチン陽性/タウ陰性封入体を前頭側頭葉皮質、海馬歯状回の神経細胞にみとめる FTLD の大部分は FTLD-TDP (TDP-43 proteinopathy) である<sup>1)</sup>。FTLD-TDP は大脳皮質のユビキチン病理所見の主体が本症例のような DNs か、NCIs か、両者の混在かによってさらに分類される<sup>1)~3)</sup>。Cairns らの分類ではそれぞれ Type 1~3 となり<sup>1)</sup>、臨床型との対応では、意味性認知症は Type 1、前頭側頭型認知症は Type 2 か Type 3、進行性非流暢性失語は Type 3 を呈することが多い<sup>1)</sup>。Mackenzie らの分類<sup>2)3)</sup>では、本症例は FTLD-TDP Type 2 となる。

FTLD-TDP の多くは 40 歳代から 60 歳代発症で、本症例のような 80 歳代の発症は少ない<sup>7)</sup>。高齢発症のため AD と臨床診断されていたが、病理学的には高度の神経細胞脱落を説明できる AD 病変や他の神経疾患の合併はなかった。本症例を後方視的に再検討すれば、精神症状に比して記憶力障害はめだたず、前頭側頭型認知症を鑑別する必要があった。Baborie らは高齢発症 FTLD でも初老期発症と同様の臨床症候がみられたと報告している<sup>8)</sup>。高齢発症でも、精神症状が強く、前頭側頭葉萎縮と側脳室拡大を呈する症例では FTLD の可能性を考え、運動ニューロン徴候もふくめて診察を十分におこない、慎重に経過を観察することが重要と考えられた。

遺伝子異常がみとめられた FTLD でも、病理学的に他の神経変性疾患が共存していることもまれではなく<sup>1)</sup>、また免疫組織学的にみとめられる異常蛋白凝集の型や程度、分布も FTLD の臨床症候と必ずしも相関しない<sup>1)</sup>。FTLD と臨床診

断され、病理学的には AD であった症例もある<sup>9)</sup>。FTLD は臨床診断基準が提唱され<sup>6)</sup>、多数例での臨床報告もあるが<sup>9)</sup>、本症例のように確定診断のえられた FTLD-TDP の臨床病理学的検討は病態を解明する上でも重要である。本症例でみられた行動異常、反社会的で自己中心的な行動、常同行動、異食行動などの臨床症状は通常の AD とはことなり、FTLD-TDP の臨床像を検討する上で示唆に富むと思われた。

謝辞 : 本症例の病理解剖を施行していただいた小山田記念温泉病院 病理検査科・永岡昌光先生、TDP-43 遺伝子解析と不溶性画分のウエスタン・ブロット解析を施行していただいた東京都精神医学総合研究所 分子生物学研究チーム・長谷川成人先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114:5-22.
- 2) Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2006;112:539-549.
- 3) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009;117:15-18.
- 4) 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* 2006;351: 602-611.
- 5) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008;64:60-70.
- 6) Neary D, Snowden JS, Gustals L, et al. Frontotemporal lobar degeneration; A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- 7) Neumann M, Kwong LK, Truax AC, et al. TDP-43-positive white matter pathology in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2007;66:177-183.
- 8) Baborie A, Griffiths TD, Jaros E, et al. Pathological correlates of frontotemporal lobar degeneration in the elderly. *Acta Neuropathol* 2011;121:365-371.
- 9) Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol* 2005;62:925-930.

**Abstract****An autopsied case of senile onset frontotemporal lobar degeneration**

Yasushi Iwasaki, M.D.<sup>1)</sup>, Keiko Mori, M.D.<sup>1)</sup>, Masumi Ito, M.D.<sup>1)</sup>,  
Akira Deguchi, M.D.<sup>2)</sup> and Mari Yoshida, M.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Oyamada Memorial Spa Hospital

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

A Japanese male with no family history of neurological disease or dementia showed behavioral abnormalities including egocentric and antisocial behavior at the age of 80. Over the next few years, other psychiatric symptoms such as allotriophagy and stereotypical behavior were also observed and his abnormal behavior became a social problem. Neurological examination revealed no apparent motor abnormalities, pyramidal and extrapyramidal signs, or ataxia. Aphasia, including semantic dementia was not apparent. The severity of memory disturbance was relatively milder than his psychiatric symptoms. Daily living activities and conversational ability were relatively maintained until shortly before his death at the age of 86. The clinical diagnosis was Alzheimer disease.

Autopsy revealed that the brain weighed 950 g; frontotemporal atrophy with lateral ventricular dilatation was apparent. Neuron loss, gliosis, and tissue rarefaction were recognized in the frontotemporal cortex, subiculum, transentorhinal cortex, amygdala, and insular cortex and were particularly noticeable in the superficial layer of the cortex. Many ubiquitin-positive/TDP-43 positive but tau-negative dystrophic neurites with a few neuronal cytoplasmic inclusions were widely observed. Neuronal cytoplasmic inclusions were also observed in the dentate gyrus of the hippocampus. Although the spinal cord was not investigated, there was no apparent involvement of the motor neuron system. Small numbers of neurofibrillary tangles and senile plaques were observed, corresponding to Braak stage II and CERAD stage B, respectively. Argyrophilic grains, Lewy bodies and Pick bodies were not observed. The patient was pathologically diagnosed with frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive/TDP-43-positive inclusions (FTLD-TDP) and without motor neuron disease. No mutation was found in the TDP-43 gene.

We considered the psychiatric symptoms and head CT findings of the present patient to be important observations for helping to discriminate between Alzheimer disease or other neurodegenerative diseases with dementia, and FTLD-TDP.

(Clin Neurol 2011;51:426-429)

**Key words:** frontotemporal lobar degeneration, psychiatric symptom, dystrophic neurite, ubiquitin, TDP-43

---