

多数のびまん性老人斑と pretangle, neuropil thread を合併した, 認知症をともなう筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例

青木 寧子^{1)4)*} 望月 葉子²⁾⁵⁾ 磯崎 英治¹⁾
板東 充秋¹⁾ 小柳 清光³⁾ 水谷 俊雄²⁾⁶⁾

要旨：症例は死亡時 73 歳女性である。68 歳より記憶力障害を生じ、71 歳時に小手指筋萎縮が出現した。病識が低下し、多弁、多幸的で、アルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) に認知症をともなう筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis with dementia; ALS-D) を合併したと診断した。病理学的には孤発性 ALS の所見と吻側側頭葉内側と海馬支脚に高度の神経細胞脱落、歯状回顆粒細胞に多数の TAR DNA binding protein-43 陽性封入体があり、ALS-D に合致した。大脳皮質の神経細胞脱落部位には多数のリン酸化タウ陽性構造と老人斑がみられたが、AD としては神経原線維変化と定形斑が少数だった。今後、このような合併症例が増えると考えられ、その診断への参考として報告する。

(臨床神経 2014;54:325-329)

Key words：筋萎縮性側索硬化症，認知症をともなう筋萎縮性側索硬化症，アルツハイマー病，TDP-43，運動ニューロン疾患をともなう前頭側頭葉変性症

はじめに

認知症をともなう筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis with dementia; ALS-D) にアルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) が合併した剖検症例の報告は、わずか 1 例である¹⁾。われわれは、臨床的に AD の合併がうたがわれ、病理学的に多数のびまん性老人斑と pretangle, neuropil thread がみられた ALS-D を経験したので報告する。

症 例

症例：死亡時 73 歳 11 ヶ月、生来の右きき、女性

主訴：もの忘れ

既往歴、家族歴：特記事項なし。

生活歴：短期大学卒業。医療事務職で指導的立場であった。

現病歴：68 歳で退職後より新しい物事を覚えることができなくなり、69 歳時に当科を初診した。改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は 22/30 点で単語の遅延再生、

物品の直後再生で失点した。礼節・整容は保たれ、多弁であった。AD のうたがいで経過観察した。71 歳より右手の脱力と両手の小手指筋萎縮が出現した。この頃、HDS-R は 15/30 点となり、言語流暢性も低下した。72 歳より散歩中に疲労感を訴えることが多くなり、四肢の筋萎縮がめだつために入院した。

入院時現症：身長 150 cm、体重 38 kg。神経学的には、舌に軽度萎縮と線維束性収縮がみられたが、嚥下障害なし。右上肢遠位優位の全身の筋萎縮があり、両側前腕に線維束性収縮がみられた。握力は右 3.5 kg、左 10 kg。徒手筋力テストでは右上肢遠位は 3/5 だが、その他の部位では保たれていた。腱反射は両側膝蓋腱反射のみ亢進し、病的反射なし。協調運動障害、錐体外路徴候、感覚障害および膀胱直腸障害はなかった。発語は流暢で多弁であり、失語、滞続言語はなかった。書字では軽度の保続があったが、仮名の脱字はなかった。失行はなく、構成障害もなかった。病棟では道に迷い、病室の見取り図を描けず、口述もできなかった。しかし、自宅の最寄りの店舗までの見取り図は描けるため、地誌的失認ではなく記憶力障害と考えられた。HDS-R は 16/30 点だが、frontal

*Corresponding author: 医療法人社団輝生会初台リハビリテーション病院 [〒 151-0071 東京都渋谷区本町 3-53-3]

¹⁾ 東京都立神経病院脳神経内科

²⁾ 東京都立神経病院検査科病理診断部門

³⁾ 信州大学医学部神経難病学講座

⁴⁾ 医療法人社団輝生会初台リハビリテーション病院

⁵⁾ 東京都立北療育医療センター神経内科

⁶⁾ 東京都立府中療育センター

(受付日：2013 年 4 月 11 日)

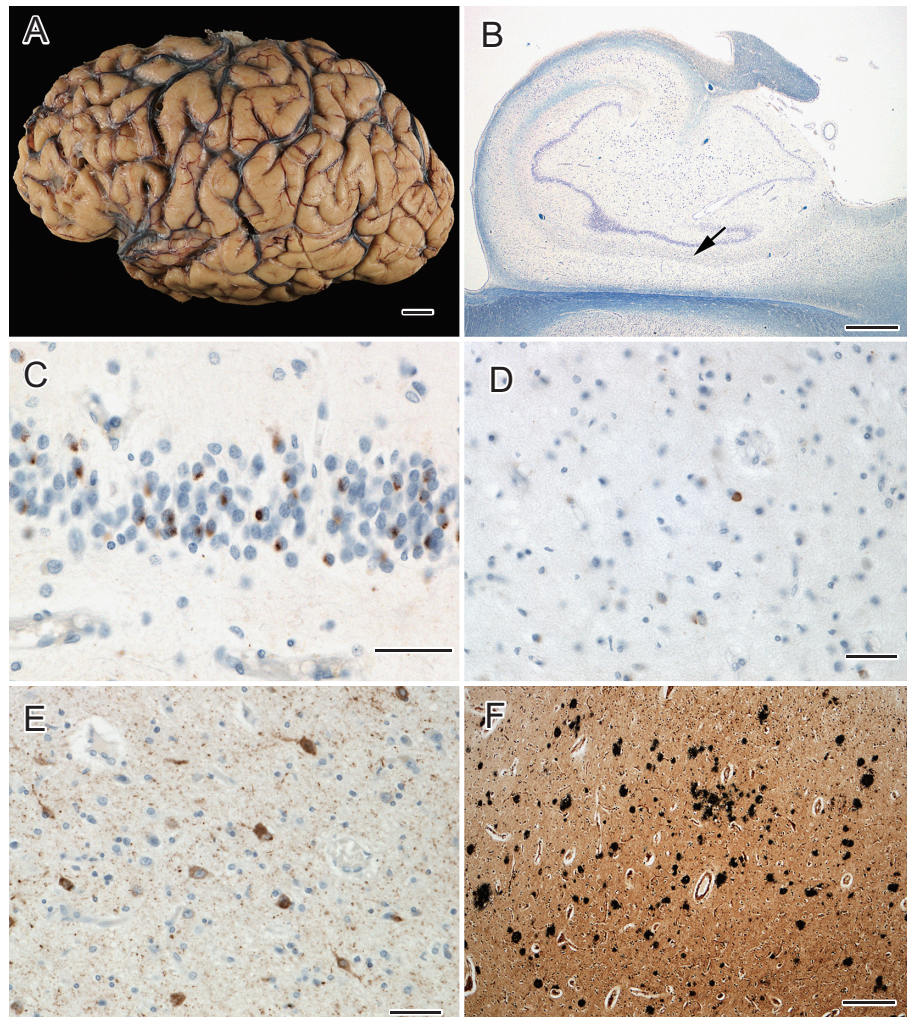


Fig. 1 Representative macroscopic and microscopic images of brain lesions.

A: The formalin-fixed left cerebral hemisphere exhibits marked atrophy of the temporal pole and moderate atrophy of the frontal lobe and mild atrophy of the parietal lobe (Bar = 10 mm).

B: Severe atrophy is observed in the subiculum (arrow) of the hippocampus. Klüver-Barrera staining. Bar = 1 mm.

C: TAR DNA binding protein (TDP)-43-positive neuronal cytoplasmic inclusions are observed in the granule cells of the dentate gyrus. Immunostained with anti-phospho-TDP-43 antibody (phospho, pS409/410-1 Cosmo Bio Co, LTD., 1:3000). Bar = 50 μ m.

D: TDP-43-positive neuronal cells are rare in the medial side of the temporal pole cortex. Immunostained with anti-phospho-TDP-43 antibody. Bar = 50 μ m.

E: Medial side of the temporal pole cortex, which is almost the same place as that shown in D, numerous tau-positive neuronal cells and neuropil threads are detected. Immunostained with phosphorylation-dependent τ (AT8, Innogenetics, 1:5,000). Bar = 50 μ m.

F: Numerous diffuse plaques are evident in the deep layer of the orbital cortex. Periodic acid-methenamine-silver staining. Bar = 200 μ m.

assessment battery (FAB) は 15/18 点であった。

検査所見：%VC 71.3, FEV1% 88.1 と拘束性換気障害があった。針筋電図検査では、びまん性に進行性脱神経所見があり、上肢に慢性脱神経所見があった。頭部 MRI では前頭葉、側頭葉を中心にびまん性に脳が萎縮していた。 ^{123}I -IMP SPECT では両側前頭葉の血流が低下していた。

経過：筋力低下に対する自覚が乏しく、入院していることを忘れて身だしなみを整え、自宅へ帰ろうとくりかえした。退院後、呼吸障害が急速に進行し、約 1 年後に入院した。人工呼吸器使用を希望せず、呼吸苦の訴えはないままに死亡した。

神経病理所見：固定前脳重量は 1,225 g。両側吻側側頭葉がもっとも萎縮していた (Fig. 1A)。海馬傍回と海馬の萎縮

Table 1 Distribution of neuropathological findings

Region	Neuronal loss and gliosis	SP		Tau		TDP-43
		Typical plaques	Diffuse plaques	Pretangles	NT	NCI
Medial side of the temporal pole cortex	++	—	+	—	++	+
Lateral side of the temporal pole cortex	+	—	+++	—	++	—
Superior temporal cortex	—	+	++	+	+	—
Superior frontal cortex	+	+	++	—	—	—
Orbital cortex	+	+	+++	—	—	+
Precentral cortex	+	—	+	—	—	+
Postcentral cortex	+	+	++	—	+	—
Superior parietal cortex	—	+	+++	+	++	—
Calcarine cortex	—	—	++	—	+	—
Insula	+	+	+++	+	++	—
Cingulate cortex	++	+	++	+	—	+
Transentorhinal cortex	++	+	++	+++	+++	—
Entorhinal cortex	++	+	++	+++	+++	—
Subiculum	+++	—	—	—	+	—
Hippocampus (CA1)	++	—	—	+	+	—
Amygdala	++	—	+	++	++	+
Thalamus*	+	—	—	+	—	+
Putamen*	—	—	++	—	—	—
Globus pallidus*	—	—	—	—	—	—
Substantia nigra	++	—	—	+	+	—

SP: senile plaques, staining with Periodic acid-methenamine-silver stain. NT: neuropil threads, staining with AT8. NCI: neuronal cytoplasmic inclusions, staining with Anti-phospho-TDP-43 antibody.

Neuronal loss and gliosis —: absent or nearly absent, +: intact laminar structure with mild gliosis, ++: neuronal loss of the superficial layer with moderate gliosis, +++: neuronal loss extending to the whole cortical layer with severe gliosis.

SP —: 0–5/mm², +: 6–10/mm², ++: 11–50/mm², +++: 51–/mm².

Pretangles —: 0–5/mm², +: 6–10/mm², ++: 11–20/mm², +++: 21–/mm².

NT —: absent or nearly absent, +: sparse, ++: moderate, +++: numerous.

NCI —: 0–5/mm², +: 5–10/mm², ++: 11–20/mm², +++: 21–/mm².

*Thalamus, putamen and globus pallidus are at the level of mammillary body.

も高度で、乳頭体は茶色を呈していた。黒質の脱色素が高度で、延髄錐体が軽度萎縮していた。脊髄は軽度細く、前根は軽度萎縮していた。

脊髄前角の運動神経細胞脱落とアストログリアの増殖が頸髄と胸髄優位にあり、プニナ小体、TAR DNA binding protein-43 (TDP-43) 陽性のスケイン様封入体が少数みられた。舌下神経核、顔面神経核の神経細胞は軽度脱落していた。Betz 巨細胞の脱落と錐体路の線維の脱落は軽度であった。黒質では色素神経細胞脱落とアストログリアの増殖は中等度で、リン酸化タウ (AT8) 陽性の神経細胞が点在していたが、TDP-43, α シヌクレイン陽性構造物はなかった。

大脳では、神経細胞脱落は吻側海馬支脚でもっとも高度でニューロピルが粗鬆化していた (Table 1)。内嗅領皮質と海馬の神経細胞脱落は中等度であった (Table 1, Fig. 1B)。海馬采、脳弓の有髄線維は高度に減少し、乳頭体、視床前核に神経細胞脱落がみられた。TDP-43 陽性構造物は主に神経細胞内

封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions; NCI) で、歯状回顆粒細胞に多数みられたが (Table 1, Fig. 1C)、大脳皮質にはごく少数であった (Fig. 1D)。一方、AT8 に一様に染まる神経細胞 (pretangles) と neuropil threads は、内側側頭葉皮質および側頭極内側部に多数出現していた (Table 1, Fig. 1E)。Astrocytic plaques, 嗜銀性顆粒はなかった。アルツハイマー神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) は Braak stage NFT III²⁾ であり、老人斑は多数かつ広範囲に出現した (Braak stage アミロイド C²⁾) が、びまん性老人斑が多く、定形斑は少数であった (Table 1, Fig. 1F)。

考 察

本症例は、記憶力障害で発症し、認知症が進行した時期に一致して運動症状が出現した。運動症状は針筋電図検査の結果から ALS と診断した。進行が緩徐な認知症で、HDS-R の

低下に比して FAB が保たれた点, 前向き健忘が強かった点は AD の要素と捉えられた³⁾. 終末期に病識がない点は ALS-D の特徴と考えられた⁴⁾. 神経病理学的には, 孤発性 ALS の所見に加えて, ALS-D の病変分布の特徴⁴⁾に合致して神経細胞脱落と TDP-43 陽性 NCI が分布していた. これは, Nishihira らの分類⁵⁾における type 2 に相当した. TDP-43 陽性 NCI は少数で, 病変部位にはびまん性老人斑と AT8 陽性の pretangles, neuropil threads が出現していたが, 典型的な AD とも異なっていた.

TDP-43 発見⁶⁾以前は見落とされていた可能性があるが, 検索したかぎり ALS-D と AD の合併を報告した剖検症例は 1 例のみで, 認知症は前頭側頭型認知症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL) と臨床診断されていた¹⁾. ALS に AD を合併した剖検症例⁷⁾⁸⁾にも同様の臨床像がみられた. なお, AD と FTL の合併例の報告はなかった. 一方, 本症例は記憶力障害がめだっていた. この背景として, 海馬支脚すなわち貫通路の神経細胞脱落とグリオーシスがもっとも高度で, さらに Papez 回路の変性もともなっていたことが考えられた⁹⁾. Takeda ら¹⁰⁾は ALS-D においても貫通路の障害で記憶力障害を生じえるとしているが, AD と ALS-D の記憶力障害の差異については結論が出されていない. ALS, ALS-D に AD あるいは AD 類似病変をとまなうばあい, 典型的な AD とことなる像を呈するのか, 今後の症例の蓄積が望まれる. 今後, このような合併症例が増えることが考えられ, その診断への参考として報告する.

謝辞: 貴重なご意見をいただきました東京都立神経病院脳神経内科の長岡詩子先生, 蕨陽子先生, 松原四郎先生, 標本作成をしていただきました鈴木陽子氏をはじめ神経病院検査科スタッフに感謝いたします.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) 小副川学, 岩城 徹, 吉良潤一ら. Alzheimer 病病変を呈した前頭側頭型痴呆をとまなう運動ニューロン疾患の 1 剖検例. 臨床神経 2001;41:482-486.
- 2) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82:239-259.
- 3) 東海林幹夫. II 各論, アルツハイマー病. 日本認知症学会編. 認知症テキストブック. 第 1 版. 東京: 中外医学社; 2008. p. 222-251.
- 4) 中野今治. ALS と痴呆. 神経進歩 1996;40:63-73.
- 5) Nishihira Y, Tan CF, 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 2008;116:169-182.
- 6) 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.
- 7) Rusina R, Sheardová K, Rektorová I, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease—clinical and neuropathological considerations in two cases. Eur J Neurol 2007;14:815-818.
- 8) Müller M, Vieregge P, Reusche E, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and frontal lobe dementia in Alzheimer's disease. Case report and review of the literature. Eur Neurol 1993;33:320-324.
- 9) Mizutani T, Kasahara M. Degeneration of the intrahippocampal routes of the perforant and alvear pathways in senile dementia of Alzheimer type. Neurosci Lett 1995;184:141-144.
- 10) Takeda T, Uchiyama T, Arai N, et al. Progression of hippocampal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis with or without memory impairment: distinction from Alzheimer disease. Acta Neuropathol 2009;117:35-44.

Abstract

An autopsy case of frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease associated with numerous diffuse plaques, pretangles and neuropil threads

Yasuko Aoki, M.D.^{1,4)}, Yoko Mochizuki, M.D.^{2,5)}, Eiji Isozaki, M.D.¹⁾,
Mitsuaki Bando, M.D.¹⁾, Kiyomitsu Oyanagi, M.D.³⁾ and Toshio Mizutani, M.D.^{2,6)}

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

²⁾Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

³⁾Division of Neuropathology, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

⁴⁾Department of Neurology and Rehabilitation, Hatsudai Rehabilitation Hospital

⁵⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Kita Medical and Rehabilitation Center for the Disabled

⁶⁾Fuchu Medical Center for the Disabled

We report an autopsy case of dementia associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in a 73-year-old female. She developed memory impairment at the age of 68 years. Atrophy of her hand muscles was noted at the age of 71 years. She was not aware of her memory impairment or muscle weakness, and was loquacious and euphoric. She was clinically diagnosed as having Alzheimer disease (AD) complicated by ALS with dementia/frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease (ALS-D/FTLD-MND). A neuropathological study confirmed the presence of features of sporadic ALS. Furthermore, severe neuronal loss involving the subiculum and the rostral portion of the medial side of the temporal pole cortex was detected, and TAR DNA-binding protein-43-positive-neuronal cytoplasmic inclusions were identified in the granule cells of the dentate gyrus. These findings were compatible with the pathological features of ALS-D/FTLD-MND. Although many pretangles, neuropil threads and senile plaques were revealed in the degenerated areas, there were few neurofibrillary tangles and typical plaques (Braak stage III, C). Further discussion is required to determine whether AD with ALS-D/FTLD-MND is different from typical AD. This case might be helpful for diagnosing similar cases in the future.

(Clin Neurol 2014;54:325-329)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis with dementia, Alzheimer disease, TAR DNA-binding protein-43, frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease
