

- encephalomyelitis and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:97-99, 1999.
- (7) Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, Tomi H, Sunohara N, Mukoyama M, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Okeda R, Matsushita M, Mizusawa H. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker's disease (PrP P102L). *Neurology* 52:260-265, 1999.
- (8) Sodeyama N, Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, Mizusawa H. Lack of genetic associations of  $\alpha 1$ -antichymotrypsin polymorphism with Alzheimer type neuropathological changes or sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriat Cog Disord* (In Press)
- (9) Tsunemi T, Yokota T, Kikyo H, Yamamoto M, Yamada M, Kobayashi T, Mizusawa H. Nonsystemic vasculitic neuropathy presenting with truncal segmental sensory disturbance and hyperhidrosis. *Muscle Nerve* (In Press).
- (10) Yamada M, Nonaka A, Kamata T, Furuya T, Mizusawa H. A sporadic case of late-onset familial amyloid polyneuropathy with Bence-Jones proteinuria. *J Neurol* (In Press)
- (11) Toru S, Yokota T, Inaba A, Yamawaki M, Yamada M, Hayashi M, Mizusawa H. Sympathetic postganglionic fiber dysfunction caused by vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (In Press).
- (12) Yamada M, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, Kamata T, Okeda R, Kayano T, Suematsu N, Kitamoto T, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. An inherited prion disease with PrP P105L mutation: clinicopathological and PrP heterogeneity, *Neurology*, (In Press).
- (13) 山田正仁, 伊藤嘉憲, 末松直美: 神経原線維変化型老年痴呆。老年期痴呆 12:1-4, 1998.
- (14) 山田正仁: 脳アミロイド・アンギオパチー。 *Clin Neurosci* 16:128-129, 1998.
- (15) 山田正仁, 伊藤嘉憲, 末松直美: 脳アミロイドアンギオパチーにみられる痴呆。老年期痴呆 12:107-110, 1998.
- (16) 水澤英洋, 山田正仁: 脊髄小脳変性症の定義と歴史。難病と在宅ケア 3:44-47, 1998.
- (17) 山田正仁: 症候群事典: Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome。診断と治療 86(suppl):71-72, 1998.
- (18) 山田正仁, 伊藤嘉憲, 末松直美: 感染性プリオン病。老年期痴呆12:227-230, 1998.
- (19) 山田正仁: 無症状で経過する良性的家族性脊髄性筋萎縮症。神経内科 49(suppl.1):108-109, 1998.
- (20) 山田正仁: 大脳皮質の老年変化。神経進歩 42:826-832, 1998.
- (21) 山田正仁: アミロイドアンギオパチー。 *Clin Pharmacotherapy* 4:367, 1998.
- (22) 山田正仁: 神経原線維変化型老年痴呆。現代医療 30:2896-2900, 1998.
- (23) 伊藤嘉憲, 山田正仁, 末松直美: 辺縁系および黒質に神経細胞脱落を認める老年期痴呆(辺縁系黒質変性症)。老年期痴呆 12:351-354, 1998.
- (24) 山田正仁: 老化・老年病をめぐる最近のトピックス: 神経疾患。老化と疾患12:25-29, 1999.
2. 学会発表
- (25) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, Mizusawa H. Associations of apolipoprotein E, presenilin-1, and  $\alpha 1$ -antichymotrypsin polymorphisms with cerebral amyloid angiopathy. 6th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Amsterdam, The Netherlands, July 19, 1998.(Abstract: *Neurobiol Aging* 19:S35, 1998)
- (26) Sodeyama N, Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, Mizusawa H.

- Associations of the apolipoprotein E, presenilin-1, and  $\alpha$ 1-antitrypsin polymorphism with Alzheimer type neuropathological changes and sporadic Alzheimer's disease. The 6th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Amsterdam, The Netherlands, July 19, 1998. (Abstract: Neurobiol Aging 19:S35, 1998)
- (27) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, Mizusawa H. Genetic risk factors for cerebral amyloid angiopathy in the elderly. The 8th International Symposium on Amyloidosis, Rochester, Minnesota, August 11, 1998.
- (28) 山田正仁, 袖山信幸、水澤英洋、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一、松下正明。 $\alpha$ 1-antitrypsin遺伝子多型の脳アミロイドアンギオパチーに対する影響。第39回日本神経学会総会。京都。1998年5月21日。
- (29) 袖山信幸、山田正仁、水澤英洋、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一、松下正明。 $\alpha$ 1-antitrypsin遺伝子多型の孤発性アルツハイマー病およびアルツハイマー型病理変化形成に対する影響。第39回日本神経学会総会。京都。1998年5月20日。
- (30) 伊藤嘉憲、大友英一、末松直美、山田正仁、袖山信幸、水澤英洋、松下正明。動脈硬化とAlzheimer型神経病理変化との相関。第39回日本神経学会総会。京都。1998年5月22日。
- (31) 和田義明、日野太郎、神田 隆、山田正仁、水澤英洋。ビタミン欠乏性ニューロパチー5-症例の臨床的検討。第39回日本神経学会総会。京都。1998年5月20日。
- (32) 鎌田智幸、山田正仁、水澤英洋、道川誠、勝部憲一。神経蓋板関連蛋白R-spondinの細胞内局在。第39回日本神経学会総会。京都。1998年5月22日。
- (33) 山田正仁、富満弘之、横田隆徳、富 英明、春原経彦、向山昌邦、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一、桶田理喜、松下正明、水澤英洋。プリオン蛋白遺伝子コドン102変異に伴う古典型Gerstmann-Sträussler-Scheinker病にみられる脊髄後角病変。第39回日本神経病理学会。福岡。1997年5月30日。
- (34) 山田正仁、稲葉 彰、高島 実、和田義明、桶田理喜、茅野照雄、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一、松下正明、水澤英洋。プリオン蛋白遺伝子コドン105変異・コドン129多型を有するプリオン病の1家系2剖検例。第39回日本神経病理学会。福岡。1997年5月30日。
- (35) 岩崎 靖、曾根美恵、加藤武志、吉田英治、印東利勝、吉田真理、橋詰良夫、山田正仁。プリオン蛋白遺伝子コドン129多型とコドン180の点変異を伴ったCreutzfeldt-Jakob病の臨床病理学的特徴。第39回日本神経病理学会。福岡。1997年5月30日。
- (36) 山田正仁、袖山信幸、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一、松下正明、水澤英洋。高齢者の脳アミロイドアンギオパチーの遺伝的危険因子。第40回日本老年医学会総会。福岡。1998年6月17日。
- (37) 袖山信幸、山田正仁、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一、松下正明、水澤英洋。Butyrylcholinesterase K variantと孤発性アルツハイマー病およびアルツハイマー型病理変化との関連。第17回日本痴呆学会総会。東京。1998年10月1日。
- (38) 山田正仁、袖山信幸、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一、松下正明、水澤英洋。非痴呆高齢者の海馬における神経原線維変化形成に関わる遺伝的危険因子。第17回日本痴呆学会総会。東京。1998年10月1日。
- (39) 前田淳子、山田正仁、須貝祐一、伊藤嘉憲、末松直美、吉田亮一、大友英一。高齢発症のびまん性レビー小体病の臨床的特徴。第17回日本痴呆学会総会。東京。1998年10月1日。

# 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification : DNTC) における血管病変について－臨床および病理診断での意義

岡山大学神経精神医学教室

分担研究者：石津秀樹（岡山大学神経精神医学教室）

研究協力者：寺田整司，田辺康之，原口 俊，黒田重利

（岡山大学神経精神医学教室）

diffuse neurofibrillary tangles with calcification(DNTC)では脳梗塞や動脈硬化などの血管病変の合併が多く報告されている。血管病変を合併することによって臨床的にDNTCが見逃されている可能性があり，DNTCの診断基準を作るための基礎的研究として，血管病変に注目して病理学的検討を行った。コントロール群と比較して，DNTC4例中3例で血管壁の肥厚，線維化が認められた。動脈硬化性変化はDNTCの病態と密接な関連があると考えられた。また，血管に関連して老人斑様構造物(plaque like structure, PLS)，いがくり様構造物が観察された。DNTCの病因の解明に向けて臨床診断がより重要になってくる。今後，血管病変も加味した新たな診断基準の作成が必要と考えた。

キーワード：DNTC，痴呆，血管病変，多発性梗塞性，老人斑様構造物，

## A. 研究目的

Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification(DNTC)は脳に広範な石灰沈着と神経原線維変化(NFT)を伴うが，老人斑を欠く非定型な初老期痴呆である。現在まで剖検例と臨床例を合わせても報告は20数例で，希な疾患と考えられている<sup>1)</sup>。昨年度はDNTCの罹患率についての検討を行い，注目すれば疑い例を希ながら診断できることを指摘した。また，DNTCでは脳梗塞や動脈硬化など血管病変の合併が多く報告されており，血管病変の合併によってDNTCが見逃されている可能性がある。血管病変は単なる合併か，病変の一部かを検討することは，DNTCの診断および病態の研究において重要と考られる。今年度は，DNTCの診断基準を作るための基礎的研究として，自験4症例の血管病変に注目して病理学的検討を行った。

## B. 研究方法

検討した4症例はこれまでにすでに報告されており<sup>2,3)</sup>，DNTCと病理学的に確定できる。4症例のプロフィールは表1に示す。

10%ホルマリン固定・パラフィン包埋標本を用いて，一般染色の他，血管壁の線維性肥厚を検討するためにMasson-trichrome染色を行った。さらに，前頭葉，側頭葉の脳深部白質の50～100 $\mu$ mの血管の壁の外径における血管壁の占める割合をマイクロメータで測定し，それぞれの部位で40本の血管の肥厚率を求め平均値を算定した。次に，同様にして年齢の合致した正常対照例の血管壁肥厚率を計算しDNTC例と比較検討した。

さらに，Gallyas染色，メセナミン銀染色，抗tau蛋白抗体（リン酸化部位を認識するAT8），抗 $\beta$ 蛋白抗体による免疫染色を施行し，血管に関連する異常構造物の検討を行った。

表1. DNTC症例のプロフィール

| 性別 | 発症年齢<br>(歳) | 死亡<br>年齢 | 罹病期間 | 臨床<br>診断 | 脳重<br>(g) |
|----|-------------|----------|------|----------|-----------|
| F  | 45          | 48       | 3    | AD       | 1000      |
| M  | 46          | 56       | 10   | AD       | 1040      |
| M  | 42          | 49       | 7    | PiD      | 1090      |
| F  | 45          | 59       | 14   | AD       | 940       |
| 平均 | 44.5        | 53       | 8.5  |          | 1018      |

電顕的検討を追加した。電顕用の標本はホルマリン固定標本から電顕用に切り出した小切片を、2.5%グルタルアルデヒドで再固定し、アスミウム酸で後固定の後、エポン包埋した。薄切したエポン切片を二重染色の後観察した。

### C. 研究結果

4症例の血管の肥厚率を表2に示す。年齢の合致したコントロール例と比較して、症例1では前頭葉、側頭葉とも血管壁の肥厚、線維化は見られなかった。残り3例では、40%前後の（正常コントロールでは30%前後）狭窄度がみられ、血管壁の肥厚、線維化が認められた。肥大した血管はMasson-trichrome染色で青く染まり、一部で壁の石灰化が観察された（写真1）。

また、血管に関連した構造物を検討したところ、エオジンに淡染し、tau陽性/Gallyas嗜銀性の変性突起様構造を含む老人斑様構造物(plaque like structure, PLS)が観察された（写真3）。PLSの大きさは20~100 μmで、小血管、毛細管を取り囲むものが多数観察された。抗tau蛋白抗体による染色ではPLSの中に粒状に散在する沈着

物が陽性となった。PLSはβ蛋白には陰性であった。Masson trichrome染色では薄い青色、メセナミン銀染色では境界が明瞭に染色された（写真4）。PLSは症例1で特に目立ち、分布は皮髄境界から白質にかけて多くみられるが、大脳皮質深層や深部白質にも少数出現する。海馬、前頭、側頭葉に多く、後頭葉白質でも認められた。症例によってPLS出現する頻度は異なっている。

次に、症例4の海馬においては限局した病変であるが、tau陽性/Gallyas嗜銀性のいがくり様の構造物が観察された（写真2）。断面によっては血管を取り囲むようなものも多数観察された。

PLSの超微形態では、限界膜は明らかではなく、内部には2種類の線維構造が観察された。一つは密になった線維が束状になってPLS内に点在する。この束状の線維にはtau陽性で周期的な狭窄のある線維構造が観察された。密な線維群の間には約25~30nmの細線維が疎に散在してみられた。

### D. 考察

新井<sup>4)</sup>らは動脈硬化の強いDNTC症例を報告し、DNTCと血管病変の関連に注目した。これまでも、DNTCに脳梗塞や動脈硬化など血管病変の合併が多く報告されている。DNTCの病因は不明であるが、血管病変が単なる合併であるのか、DNTCの経過にみられる病変の一部であるのかは、DNTCの診断および病態の研究におい

表2. DNTCの血管病変

| Present case | 死亡年齢 | 罹病期間(年) | 高血圧 | 髄鞘の淡明化/血管狭窄度(%) |         | 小梗塞            | Plaque like structure |
|--------------|------|---------|-----|-----------------|---------|----------------|-----------------------|
|              |      |         |     | 前頭葉             | 側頭葉     |                |                       |
| 1            | 48   | 3       | -   | ±/29.3          | ++/31.3 | -              | ++                    |
| 2            | 56   | 10      | -   | +/42.6          | ++/39.9 | +              | +                     |
| 3            | 49   | 7       | -   | +/41.3          | ++/39.5 | +              | +                     |
| 4            | 59   | 14      | +   | +/41.4          | ++/35.0 | etat lacunaire | +                     |

でも重要な問題である。今回の血管病変に注目した検討では、動脈硬化性変化を3例に認めたが、1例には全く認めなかった。ただし、血管壁の肥厚のみられない症例1は経過の長い他症例とは異なり、3年と短い経過であることから、DNTCの比較的早期の病変を示していると考えられる。症例1の前頭葉の白質の淡明化は、他症例に比較しても軽度である。NFTは多数みられるものの、小脳の石灰化も軽度であるなどDNTCの比較的初期の病像と考えても矛盾はない。この点から病期として動脈硬化が始まる前と考えれば、NFTや石灰沈着は早期からみることができ、髄鞘の淡明化は遅れて出現することもわかる。しかし、症例1の側頭葉では血管病変がないにもかかわらず、多数のNFTや葉性萎縮がみられるのに加えて、髄鞘の淡明化も著しい。このことは、髄鞘の淡明化に血管病変は関与していないことがわかる。これは、皮質の変化に伴い軸索の消失したことによって2次的に髄鞘が淡明化した結果と考えられる。

残りの3症例ではすべて前頭、側頭葉の萎縮、白質髄鞘の淡明化がみられ、血管壁の肥厚も認められた。3例とも経過が7年～14年と長く、DNTCとしては完成された時期にあると考えられる。白質病変をきたす原因としては、皮質病変による2次性変化の影響が最も大きいことが推定される。

また、3症例ともに小梗塞が認められ、特に高血圧を有さない2症例で認められている(表2)。これらの症例はいずれも若年の発症で、加齢による変化のみとは考えにくい。DNTCでは正常加齢変化と比較すればより動脈硬化を起こしやすいと考えられる。アルツハイマー型痴呆でも正常に比較して血管の肥厚がみられることが報告されている。DNTCでも高率に血管病変を伴いやすいことは、DNTCが単に神経細胞の老化

が進む疾患と考えるよりも、DNTCの病態が血管病変も含んだ脳全体の加齢の亢進した疾患である可能性も否定できない。最近の臨床報告でも、病気の進行により血管病変を伴いやすく、多発性梗塞の合併も報告されている<sup>5)</sup>。血管病変を伴いやすいことから、臨床診断においても多発梗塞性痴呆と誤診される恐れもあり、注意すべき事項として診断基準に加えておく必要があるかもしれない。

また、これまでに報告のないPLSやいがくり様構造物を観察した。PLSと命名したのは、これまでもDNTCでは数は少ないが老人斑を伴うという報告もみられ、PLSと誤って記載される可能性もあるからである。PLSによっては中心部を毛細管が貫通するように観察できるものが多数みられる。したがって、意義は不明であるが、何らかの血管に関連した構造物であると推定する。染色法によっては老人斑と誤る可能性もあるが、典型斑のように中心部にコアをもったり、 $\beta$ 蛋白の沈着は認められず。老人斑とも分布が異なっている。アミロイドのしみ出し斑とも似るが、染色法を選べば鑑別は容易である。PLSはこれまで他の疾患でも報告はない。DNTCの病態に及ぼす影響、成因など意義は不明である。

いがくり様構造物は1例の海馬に局限して観察された。そのため、DNTCに普遍的な構造物ではないが、これまでも血管周囲のアストロサイトに突起内に嗜銀性構造がみられることは報告があり、嗜銀性線維が太いことはやや異なるが、類似の構造物と考えられる。

病理診断上、PLSなどの存在は一つの有益なマーカーになると思われ、症例の蓄積を待ちたい。

今後、DNTCの病因の解明に向けて臨床診断がより重要になってくる。DNTCの臨床病理診断基準<sup>6)</sup>の報告がみられるが、今回検討した血管病変も加味した新たな診断基準の作成が必要と

考える。

誌 第7巻第2号 189-197, 1996

## E. 結論

DNTCは血管病変を伴いやすく、多発性梗塞を合併しやすいことは診断上注意しなければならず、これらの血管病変はDNTCでの加齢促進現象の一つと考えられる。皮質下白質に血管病変に関連したと考えられるPLSやいがくり様構造物など新しい所見を認め、今後の病理診断の参考となる。DNTCの病態は血管を含めた広範な病像を呈する疾患であり、今後は新しい病理所見を加味した臨床病理診断基準の作成が必要とされる。

## F. 引用文献

- ① 黒田重利, 庄盛敦子, 立石潤: 非定型なAlzheimer病の1剖検例. 脳と神経. 28: 389-395, 1976
- ② 石野博志・森定 諦: 無数の神経原線維変化を伴ったPick病の1例. 臨床神経. 19: 197-203, 1979
- ③ Kenji K: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 57: 594-596, 1994
- ④ 新井哲明, 黒木規臣, 新里和弘, 他: 多発性脳梗塞および小細動脈の硝子様変性を伴った, 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病の1剖検例. 脳神経 48: 69-76, 1996
- ⑤ 松永 勉, 三間清明, 太田憲輔, 他: 多発性梗塞を伴うdiffuse neurofibrillary tangles with calcificationと思われる1臨床例. 精神医学 40(2): 205-207, 1998
- 6) 岩井清, 柴山漠人ら: Fahr症状を伴う非アルツハイマー非ピック痴呆症(NANPDF)の臨床診断基準について, 老年精神医学雑

## G. 研究発表

1. 論文発表
  - ① 石津秀樹, 黒田重利: Pick病: Modern Physician, 18: 413-416, 1998
  - ② Fukai K, Kensuke K, Ishizu H, et al, Ultracytochemical demonstration of the polarity of Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity in microglia Neuropathology 18: 284-288, 1998
  - ③ Terada S, Ishizu H, Komoto K, et al: Vascular changes in diffuse neurofibrillary tangle disease with calcification, Neurobiology of aging 19: S174, 1998
2. 学会発表
  - ① 寺田整司, 石津秀樹, 田辺康之 他, 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC)の血管病変について, 第39回日本神経病理学会, 1998
  - ② 武久 康, 石津秀樹, 寺田整司 他: diffuse neurofibrillary tangles with calcificationのAPOE遺伝子多型についての検討 第17回日本痴呆学会, 1998