

- 6) Pastor P, et al. Novel haplotypes in 17q21 are associated with progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 56: 249-258, 2004
- 7) Stefansson H, et al. A common inversion under selection in Europeans. *Nat Genet.* 37: 129-137, 2005
- 8) Houlden H, et al. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology.* 56:1702-1706, 2001
- 9) Okuizumi K, et al. Genetic polymorphism of the tau gene and neurodegenerative diseases with tau pathology among Japanese. *Ann Neurol.* 44: 707-708, 1998
- 10) Conrad C, et al. Differences in a dinucleotide repeat polymorphism in the tau gene between Caucasian and Japanese populations: implication for progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett.* 250: 135-137, 1998
- 11) Evans W, et al. The tau H2 haplotype is almost exclusively Caucasian in origin. *Neurosci Lett.* 369:183-185, 2004
- 12) Litvan I, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology.* 47:1-9, 1996
- 13) Gibb WR, et al. Clinical and pathological features of corticobasal degeneration. *Adv Neurol.* 53:51-54, 1990
- 14) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57:416-418, 1994.
- 15) Pittman AM, et al. Linkage disequilibrium fine-mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Med Genet.* 42:837-846, 2005

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン痴呆複合症例脳の α -synuclein 陽性構造の免疫組織学的検討

谷口 彰¹⁾、小久保康昌¹⁾、葛原茂樹¹⁾、村山繁雄²⁾

1) 三重大学神経内科、2) 東京都老人総合研究所神経病理

研究要旨

紀伊半島に集積地があるパーキンソン痴呆複合 (Kii-PDC) は、老人斑を伴わずに多数の神経原線維変化が出現することを特徴とし、グアム島の PDC に類似する。また同地域は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) も集積しており、同一スペクトルム上にある疾患と考えられる。

グアム島の PDC においては、近年、 α -synuclein 抗体による検討がなされ、扁桃体や小脳に α -synuclein 陽性構造が出現することが報告されている。一方、Kii-PDC での検討はまだなされていないことから、今回、3 例の Kii-PDC と 2 例の Kii-ALS の扁桃体と小脳において α -synuclein 陽性構造の有無を検討した。PDC 3 例中全例の扁桃体で α -synuclein 陽性構造を認めたが、Kii-ALS 2 例では認めなかった。また小脳においては明らかな陽性構造はみられなかった。

グアム島と紀伊の PDC はアミロイド蓄積を伴わない tauopathy であり、 α -synuclein 陽性構造の出現は限局的かつ少数であったので二次的所見と考えられる。

はじめに

紀伊半島はグアム島と共に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の集積地帯であることはよく知られている。この地域の ALS は ALS 単独として発症するものに加えて、PDC 症状 (パーキンソニズムあるいは痴呆) から発症しその経過中に ALS 症状が加わってくるものがある (Kii-ALS/PDC)。紀伊半島でよくみられる ALS (Kii-ALS) の病理学的特徴としては、通常の ALS の変化に加えて大脳に多数の NFT が出現することがあげられる。

その一方で、両地域には痴呆を伴ったパーキンソニズム (パーキンソン痴呆複合; PDC) の発生頻度も高い。これはパーキンソニズムと痴呆を特徴とするが、前述のごとく臨床的に ALS 症状を伴うこともあ

る。PDC の神経病理の特徴としては、黒質や青斑核の神経細胞脱落と、脳幹と大脳の広範な神経原線維変化 (NFT) が出現するが、老人斑はほとんど出現しないことが挙げられる。この NFT は Alzheimer 病 (AD) でみられるものと同じ構造物 (paired helical filament (PHF)) で、主要な構成成分がタウ蛋白であることから、AD や進行性核上性麻痺とともに tauopathy に含まれる。

紀伊半島の ALS と PDC は同一患者や同じ家系内に出現することから、両者は連続的なスペクトルム上にあると考えられる。

シナプス前膜蛋白の α -synuclein は、当初、AD 脳にみられるアミロイド蛋白の構成成分として見いだされ、その後パーキンソン病やびまん性 Lewy 小体

病の Lewy 小体, および多系統萎縮症のグリア細胞の封入体でも見つかっている. α -synuclein は, 近年ではグアム島での PDC でも検討され¹⁾²⁾³⁾, その陽性物質は扁桃体に最も多く出現すると報告されているが, 小脳に出現したとする報告³⁾もある. 今回, 我々は紀伊半島の ALS/PDC の剖検例の扁桃核と小脳において α -synuclein 陽性構造の分布を検討した.

対象と方法

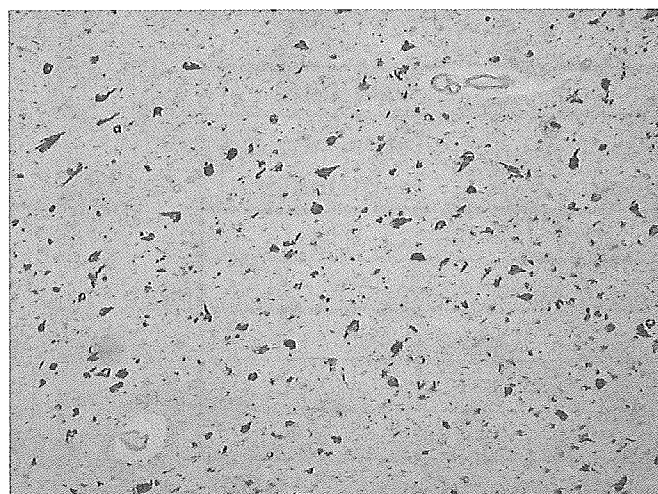
Kii-PDC 3 例, Kii-ALS 2 例と, コントロールとしてアルツハイマー病と健常高齢者の各 5 例を対象に, PDC と ALS は扁桃体と小脳の, コントロール群は扁桃体のパラフィン切片を使用した. AT8 (mouse monoclonal, 1/100, Innogenetics 社) とリン酸化 α -synuclein (pSer129, mouse monoclonal, 1/5000, 岩坪 威博士供与) に対する抗体を用い, Vectastain Elite ABC キット (VECTOR 社) を使用して免疫組織学的に検討した.

結果

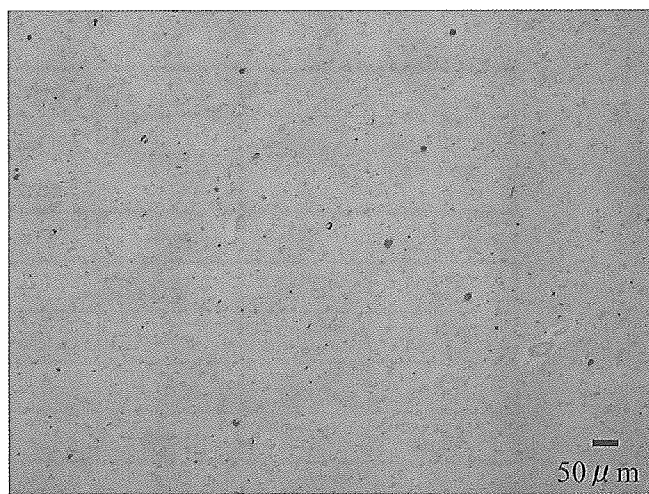
代表的な Kii-PDC の症例の扁桃体の所見を Fig 1 に

示す. この症例は, 父と弟が 40 歳代で痴呆を発症し, いずれも 40 歳台で死亡した. 1994 年 (53 歳) 頃物忘れが出現し, 1 年後には歩行困難となり転倒するようになった. 球麻痺や Babinski 徴候がみられ, MMS は 16 点であった. 4 年後にはパーキンソニズムと眼球運動制限がみられ, 6 年後には舌と四肢筋に萎縮が出現し, いびき・無呼吸が頻回となった. 発動性が徐々に低下し, 7 年後には気管切開が施行された. 人工呼吸器は使用しなかった. 全経過は 7 年であった.

扁桃体には Gallyas Braak 染色で NFT を多数認め, α -synuclein 陽性構造も中等量みられたが, その数は NFT よりは明らかに少なかった (Fig 1). 強拡大で, α -synuclein 陽性構造は細胞質内に, まだらに染まるもの (図 2 a), dot 状 (図 2 b), あるいは flame shaped 様 (図 2 c) に染まるものがある一方で, Lewy 小体と思われる球状の構造 (図 2 d, e) や, Lewy neurite と考えられる陽性物質 (図 2 f) も認めた. α -synuclein 抗体と AT8 を用いた二重染色で, α -synuclein 陽性構造と tau が同一の細胞内に co-localize している症例もあった (Fig 3).

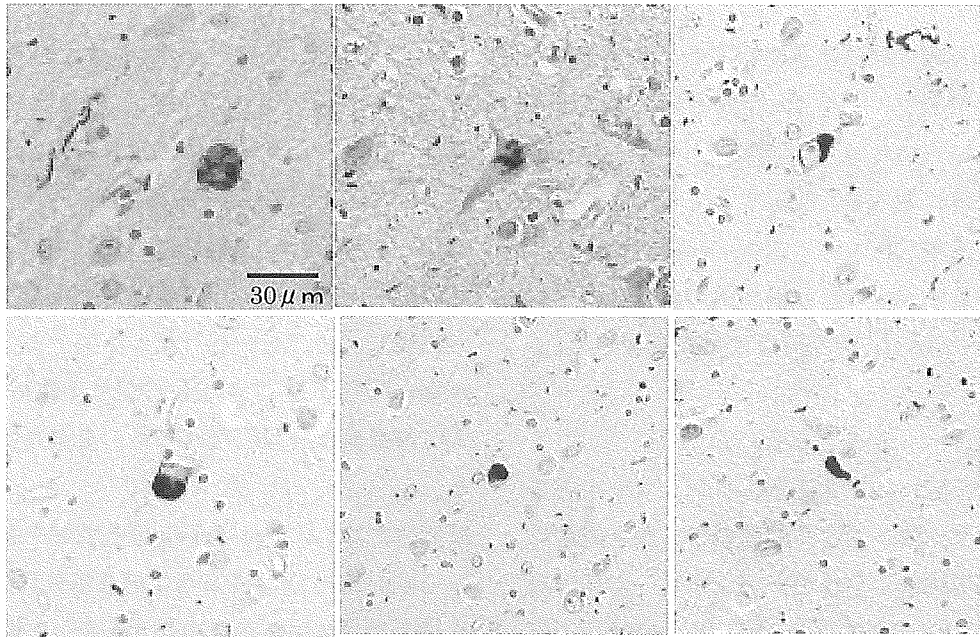


Gallyas Braak



α -synuclein

Fig1. Amygdala of Kii-PDC



a|b|c
d|e|f

Fig 2. Variation in morphology of α -synuclein positive structures

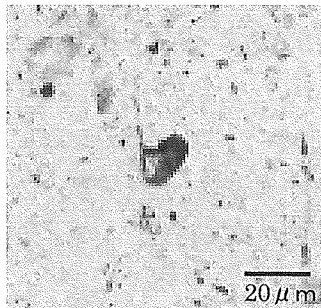


Fig.3 Double-immunostaining showing α -synuclein-positive (*brown*), AT8-positive (*blue*) structures

Case	Age/Se x	Amygdala		Cerebellum	
		NFTs	α -synuclein inclusions	NFTs	α -synuclein inclusions
PDC	76F	++	+	+	±
PDC	70F	++	+	+	-
PDC	60F	+++	++	++	-
ALS	66F	-	-	-	-
ALS	63F	+++	-	+	NA

Table. Summary of the cases with NFTs and α -synuclein inclusions

免疫組織化学的所見の要約を Table に示した。 α -synuclein 陽性構造が多数出現していたのは 1 例のみで、それ以外は少数であった。PDC の 3 例で見

る限り、NFT の量と関連する傾向がみられた。なお Kii-ALS 2 例では陽性物質を認めなかった。

一方、小脳では、PDC 1例の白質と歯状核周囲に α -synuclein 陽性構造がごく少数散見されたが、corpus amyloaceum あるいは何らかの人工産物である可能性も否定できなかった。Sebeo ら³⁾が Guam PDC の小脳半球の分子層に多数認められたと報告しているような陽性構造は認められなかった。

また AD の扁桃体では 5 例中 1 例にのみ認められたが、従来、孤発性 AD で報告されている約半数の頻度⁴⁾よりも少ない結果であった

考 察

Kii-PDC、Kii-ALS 脳における α -synuclein 陽性構造の初めての検討である。PDC 3 例では全例に α -synuclein 陽性構造を認め、その程度は NFT の量と関連する傾向があった。一方、Kii-ALS 2 例では 1 例に NFT が多数みられたものの、 α -synuclein 陽性構造は認めなかった。

Guam PDC における α -synuclein の検討では、Yamazaki¹⁾らは扁桃体、内嗅領皮質、運動皮質、脳幹などを検討し 13 例中 5 例で多数の神経細胞内や neurite に陽性構造を認め、これは特に扁桃体に多かった、としている。また Forman ら²⁾は Chamorro 人 30 例の扁桃体を中心に tau と α -synuclein について免疫組織学的および生化学的に検討し、NFT は罹患および非罹患 Chamorro 人で陽性であったが、 α -synuclein 陽性構造は PDC の 37% で出現し、PDC や AD でない Chamorro 人では認められなかったと報告している。この 2 つの報告とも tau と α -synuclein 陽性構造が同一の神経細胞内に co-localize することから、二つの蛋白の関連性を推測している。

扁桃体を中心に α -synuclein 陽性構造が蓄積する病態は PDC だけでなく、孤発性あるいは家族性 AD⁴⁾⁵⁾、AD 病変を伴う Down 症候群⁶⁾、脳に鉄沈着

を伴う変性疾患⁷⁾など tau の沈着を主体とする病態で報告されている。これらはいずれも二次的な α -synuclein 蓄積と考えられるが、その機序は不明である。 α -synuclein が直接 tau に結合し protein kinase A を介したリン酸化を促進することが指摘⁸⁾されており、このような相互作用が考えられている。

まとめ

症例数が少ないものの、Kii-PDC の扁桃体では Guam の PDC と同様、 α -synuclein 陽性構造を認め、その一部は Lewy 小体であった。Kii-ALS 2 例には認めなかった。

なお、 α -synuclein に対する抗体を供与頂いた東京大学 大学院薬学系研究科・薬学部 生命薬学専攻 医療薬学講座教授 岩坪 威先生に深謝します。

文 献

1. Yamazaki M, et al.: J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59:585-91.
2. Forman MS, et al.: Am J Pathol 2002;160:1725-1731
3. Sebeo J, et al.: Acta Neuropathol 2004;107:497-503.
4. Marui W, et al.: J Neurol Sci 2000;174:81-84
5. Lippa CF et al.: Am J Pathol 1998;153:1365-1370
6. Lippa CF et al.: Ann Neurol 1999;45:353-357
7. Saito Y, et al.: J Neurol Sci 2000;177:48-59
8. Jensen PH et al. J Biol Chem 1999;274:25481-2

長期間、認知症のみで経過した Amyotrophic lateral sclerosis with dementia (ALS-D) の 1 剖検例：motor neuron disease-inclusion dementia (MND-ID) は ALS-D の不全型か？

豊島靖子¹⁾、小坂井鐵夫²⁾、田中政春²⁾、高橋 均¹⁾

¹⁾ 新潟大学脳研究所 病理学分野 ²⁾ 三島病院 精神科

研究要旨 性格異常を伴った認知症症状のみで約 10 年間経過した後に、運動ニューロン症状を呈した 1 剖検例（62 歳、男性）を経験したので報告する。前頭葉・側頭葉には、ユビキチン陽性の神経細胞内封入体と神経突起の出現を伴う変性が認められた。加えて、上位・下位運動ニューロン系にも変性がみられ、残存するいくつかの下位運動ニューロンは、古典的 ALS に特徴的な神経細胞内封入体である Bunina 小体およびユビキチン陽性 skein-like inclusion を有していた。臨床病理学的に、本例は MND-ID として長期経過した後に ALS の臨床症状を呈するようになったと考えられた。

はじめに

運動ニューロン症状を伴わない fronto-temporal dementia (FTD) の一部に認知症を伴う amyotrophic lateral sclerosis (ALS)^{1~3)} と同様のユビキチン化封入体を有するものが存在し、Jackson らによって motor neuron disease-inclusion dementia (MND-ID) として提唱された。⁴⁾ 我々は平成 15 年度の本班会議において、MND-ID の 2 症例の運動ニューロンでゴルジ装置の fragmentation を見だし、臨床的に症状がない症例でも病理組織学的には障害が及んでおり、長期の経過で運動ニューロン症状が顕在化する可能性を示した。⁵⁾ 今回、約 10 年にわたって認知症症状のみがみられ、死亡 1 年前に筋力低下と筋萎縮を呈した、臨床的に極めて非典型的な ALS-D の剖検例を経験した⁶⁾ ので報告する。

症例

死亡時 62 歳、男性
家族歴：特記事項なし
職歴：55 歳まで大工
1968 年（27 歳）結婚するが、酩酊すると暴力を振ることが次第に多くなった。51 歳、認知症が明らかとなり仕事ができなくなった。56 歳「床の中に虫がいる」「部屋の真ん中が下がる」「廊下が波打つ」などの幻覚が出現。酩酊時、窃盗を繰り返す。57 歳某院入院。入院後、せん妄状態がしばらく続いた。1999

年（58 歳）三島病院に転院。転院時の HDS-R は 5 点、記憶力障害は顕著で娘を認識できず。他患に衝動的に暴力をふるうことがあった。59 歳、HDS-R は 1 点とさらに低下。同年夏より夜間徘徊、周囲に無関心となった。

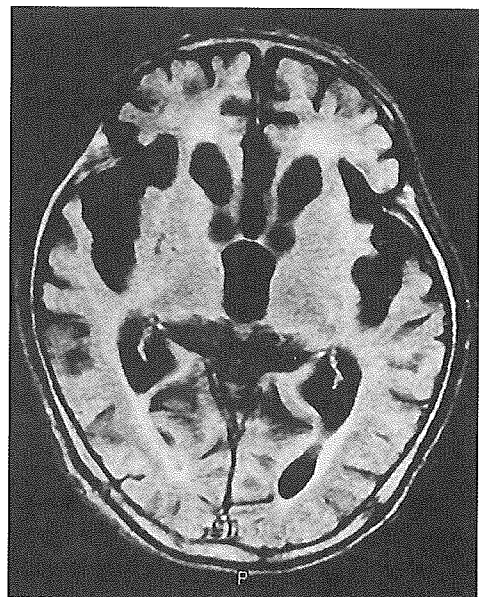


Fig.1 T1-weighted MRI, showing obvious atrophy of the frontal and temporal lobes with marked dilatation of the lateral and third ventricles, and opening of the Sylvian fissure.

2001年(61歳)6月、尿管結石でしばらく臥床。その後脱力により歩行が不安定となり、2002年(62歳)に入ると終日臥床して過ごすようになった。同年4月の頭部MRI(死亡の約6ヶ月前)では前頭葉、側頭葉に萎縮を認め、脳室拡大とシルビウス裂の開大を認めた(Fig.1)。徐々に全身の筋萎縮が進行、全身をくねらせるような不随意運動(Chorea)がみられるようになった。10月、嚥下障害のため摂食不可となった。首を左右にふる不随意運動が顕著となり、これは死亡時まで続いた。次第に全身状態が悪化し死亡(全経過約11年)。

剖検所見

肉眼所見：脳重1,370g。前頭葉、側頭葉は軽度萎縮性。剖面では脳室の軽度拡大と側頭葉極部の萎縮を認め、(Fig.2-A)皮質・白質の色調が茶褐色を呈していた。

組織学的所見：前頭葉と側頭葉では皮質第II層を中心に vacuolar change を認め (Fig.2-C)、神経細胞脱落とグリオーシスあり。病変は側頭葉極部で強く、背内側部により強調されていた。同部位には、ユビキチン陽性の神経細胞内封入体が少数存在 (Fig.2-E)。この封入体は海馬歯状回の顆粒細胞の胞体に多数認められた。海馬では錐体神経細胞は比較的良好に保たれていたが CA1-subiculum 移行部に限局した変性を認めた (Fig.2-F)。運動系では、脊髄前角の神経細胞の中等度脱落とグリオーシスあり (Fig.3-B)。同部位には多数の spheroid body が認められた。舌下神経核、顔面神経核でも中等度の変性を認めた。頸髄の前角細胞に Bunina 小体 (Fig.3-C) を、顔面神経核の細胞にユビキチン陽性の skein-like inclusion (Fig.3-D) を認めた。運動野皮質では錐体細胞の軽度脱落があり、Betz 細胞の脱落痕も少数認められた (Fig.3-E)。線条体、視床下核、黒質にも軽度の神経細胞脱落とグリオーシスがみられた (Fig.3-F, G)。尾状核、被殻に軽度のグリオーシスを、視床内側核に軽度の神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。神経原線維変化、老人斑なし。乳頭体および脳梁萎縮、第III脳室周囲の壊死性病変、小脳 Purkinje 細胞脱落など、アルコール性およびビタミンB群欠乏による病変は認められなかった。

考察

本例は約10年にわたって性格異常を伴った認知症症状のみがみられ、この間、運動ニューロン障害は全く指摘されていなかった。病理組織学的には1) 1次、2次運動ニューロンの脱落、および残存する2次運動ニュー

ロンに Bunina 小体、ユビキチン陽性 skein-like inclusion あり、2)側頭葉極、背内側部に強い神経細胞脱落とグリオーシス、3) 海馬顆粒神経細胞胞体内にユビキチン陽性封入体あり、4) 海馬 CA1~subiculum 移行部の限局したグリオーシスなど、ALS-D に合致する所見を呈していた。

運動ニューロン症状を伴わないFTDの一部に、認知症を伴うALSと同様のユビキチン化封入体を有するものが存在し、JacksonらによってMND-IDとして提唱された。⁴⁾ 以前、我々はMND-IDの2症例の運動ニューロンでゴルジ装置の fragmentation を見だし、臨床的に症状がない症例でも組織学的には障害が及んでおり、長期の経過で運動ニューロン症状が顕在化する可能性を示した。⁵⁾ 本例は全経過11年で、約10年間認知症のみで推移したが、Tsuchiyaらは同様に14年間認知症のみで経過し、死亡する1年前に明らかな運動ニューロン症状を呈した非典型的なALS-D例を報告している。⁷⁾ これらの例は、MND-IDとして長期に経過した後にALSの臨床症状を呈するようになった可能性を強く示唆し、FTDとしてのMND-IDとALSの1病型であるALS-Dというふたつの疾患に連続性があることを示す貴重な剖検例である。

本例は、pallido-nigral-luysian (PNL)系に軽度の変性を認めたが、同様のALS症例は、自験ALS102例中に2例あり、⁸⁾ これまでに剖検例の報告も数件認められる。^{9~14)} 純粋なpallido-nigral-luysian atrophy は、認知症を伴わず、いくつかの症例ではtau蛋白の異常蓄積を認めたとの報告がある。¹⁵⁾ ALSに伴うPNL系の変性はtauの蓄積を伴わないことから、運動ニューロンと同様の変性機序がPNL系に及んでいると考えるのが妥当と思われる。このことは、ALSは多系統に変性をきたしうる疾患として捉えられることを示し、本例では、その変性部位が運動ニューロンのみならず、大脳皮質、PNL系に広がり示したものと考えられた。本例ではchorea様不随意運動がみられたが、報告例の錐体外路症状は筋固縮が多く^{9,10,12,14)} (4/6例)、dystonia⁹⁾、tremor¹³⁾ をそれぞれ1例に認める。臨床的に認知症を認めた症例はSudoらの報告¹⁴⁾ があるのみであり、その程度は本例で極めて高度である。また、組織学的にも、本例では2次ニューロン障害が強いが、Sudoらの症例では1次運動ニューロンの障害が強く、ユビキチン陽性skein-like inclusion が認められないなど¹⁴⁾、本例の所見と一致しない点が存在する。これらの相違は個体差を反映した結果であるのか、疾患の多様性を示すものであるのか、今後の症例の蓄積が望まれる。

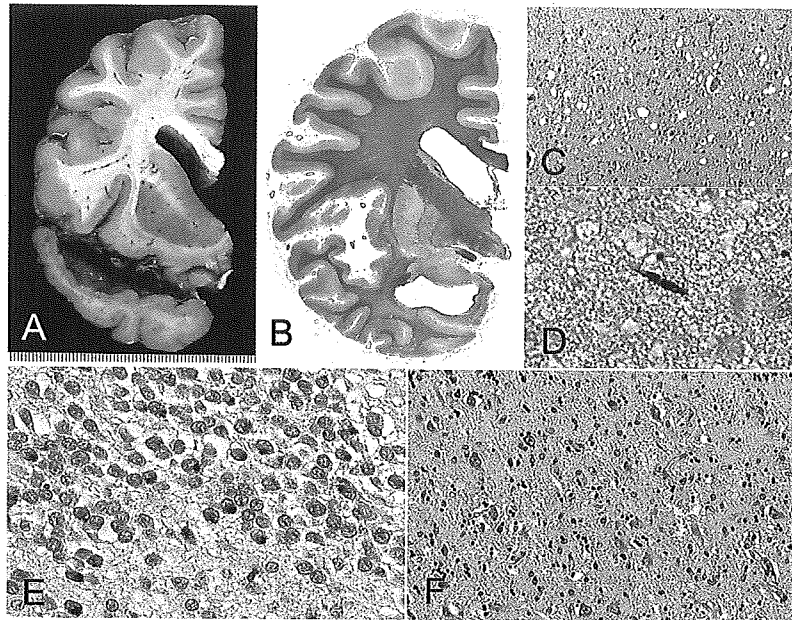


Fig. 2 (A) Atrophy of the dorsomedial and ventrolateral portions of the temporal tip is evident with opening of the Sylvian fissure. (B) In this more caudal section of the temporal lobe, atrophy is evident in the amygdaloid nucleus and ambient (parahippocampal) gyrus, as well as in the inner cortex of the temporal lobe operculum and insular cortex. Myelin pallor is also evident in the temporal lobe white matter. Dilatation of the lateral ventricle is evident. The caudate nucleus appears somewhat atrophic (also see (A)) (KB). (C) Marked microvacuolation is seen in cortical layer II of the temporal tip (HE). (D) A ubiquitin-positive cortical dystrophic neurite is seen in the temporal tip. (E) Many ubiquitin-positive cytoplasmic inclusions are evident in the granule cells of the dentate gyrus. (F) A circumscribed degenerative lesion in the CA1-subiculum border zone in the

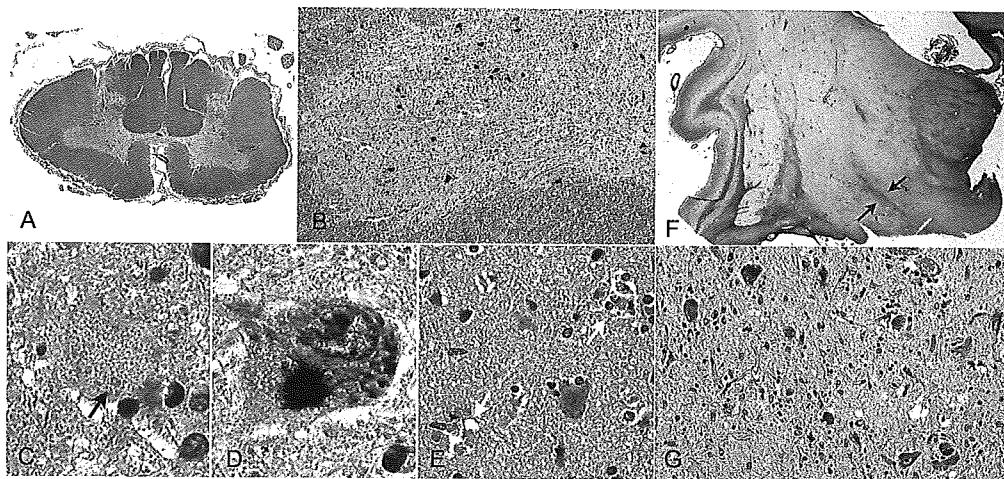


Fig. 3 (A) No myelin pallor is evident in the corticospinal tracts of the spinal cord (cervical spinal cord section) (KB). (B) Neuronal loss is evident in the spinal anterior horn (cervical spinal cord section) (KB). (C) Bunina bodies in a cervical anterior horn cell (black arrow) (HE). (D) Ubiquitin-positive filamentous structures (skeins) in a facial nucleus motor neuron. (E) Two holes containing lipofuscin-laden macrophages are seen in the motor cortex (white arrows) (HE). (F) Fibrillary gliosis is present in the globus pallidus and subthalamic nucleus. A decrease in the size of the subthalamic nucleus is evident (arrows) (Holzer). (G) Neuronal loss and gliosis in the substantia nigra. Cell-free melanin pigment is evident in the neuropil (HE).

まとめ

MND-ID（今日、それは前頭側頭葉型認知症の1臨床病理型に分類されている）は、ALS-Dの不全型と考えられる。すなわち、もしMND-IDの患者が十分なだけ長期間生存し得たなら、それらの患者はALSの病態を発現するにいたるであろう、と考えられる。

MND-ID および ALS-D は、ALS というひとつの広いユビキチノパチースペクトラムの中に位置する疾患である。

文献

1. Ince PG et al. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24: 104-117, 1998
2. Okamoto K et al. *J Neurol* 239: 426-430, 1992
3. Wightman G et al. *Neurosci Lett* 139: 269-274, 1992
4. Jackson M et al. *Neurodegeneration* 5: 339-350, 1996
5. Toyoshima Y et al. *Acta Neuropathol* 106: 50-56, 2003
6. Toyoshima Y et al. *Neuropathology* 25: 214-219, 2005
7. Tsuchiya K et al. *Acta Neuropathol* 101: 625-630, 2001
8. Piao YS, et al. *Brain Pathol* 12: 10-22, 2003
9. Gray F et al. *Acta Neuropathol* 66: 78-82, 1985
10. Serratrice GT et al. *Neurology* 33: 306-310, 1983
11. Hasegawa K et al. *J Neurol Sci* 108:137-148, 1992
12. Bergmann M et al. *Acta Neuropathol* 86: 105-108, 1993
13. Kato S et al. *Clin Neuropathol* 14: 241-244, 1995
14. Sudo S et al. *Acta Neuropathol* 103:521-525, 2002
15. Shimoda M et al. *Neuropathology* 16: 21-28, 1996

前頭側頭葉変性、パーキンソニズムおよび運動ニューロン変性を呈した孤発性4リピートタウオパチーの1剖検例

朴 月善¹⁾、譚 春鳳¹⁾、柿田明美²⁾、岩永圭介³⁾、辻畑光宏³⁾
高野弘基⁴⁾、西澤正豊⁴⁾、高橋 均¹⁾

- 1) 新潟大学脳研究所病理学分野、2) 同 脳疾患リソース解析部門、
3) 春回会長崎北病院神経内科、4) 新潟大学脳研究所神経内科学分野

研究要旨 非対称的なパーキンソニズム、筋力低下および失行を呈した1剖検例（76歳女性；全経過6年；痴呆はない）を報告する。神経病理学的に、前頭側頭葉変性を示した一方、運動ニューロン系にも明らかな変性が認められた。細胞病理学的には、上・下位運動ニューロンを含む広範な領域の神経細胞、グリア細胞の胞体内に4リピートタウおよびbodian強陽性、Gallyas-Braak弱陽性の封入体が認められた。免疫電顕では、これら封入体は12-20nmのtubular structureからなっており、randomあるいはwave状の配列を示した。Western blotでは、4リピート有意のタウの蓄積が認められた。以上の所見は、前頭側頭葉変性、パーキンソニズムおよび運動ニューロン変性を引き起こすユニークな孤発性4リピートタウオパチーの存在を示すものである。

はじめに

前頭側頭葉変性は臨床的にアルツハイマ病とは異なる前頭側頭型認知症を引き起こし、しばしば微小管関連蛋白タウの異常を伴う。タウの異常を伴う前頭側頭葉型認知症として、ピック病、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、神経原線維変化型痴呆、および第17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム（FTDP-17）が知られているが、これらの疾患では、神経細胞やグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積することが特徴である。¹⁾

臨床的に、前頭側頭型認知症の出現の有無に関わらず、パーキンソニズムはCBD²⁾およびPSP³⁾の中核症状であり、同様に、FTDP-17の特徴的な症状でもある。⁴⁾一方、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に類似する筋力低下などの臨床症状はこれらの疾患では極めてまれである。

我々は、前頭側頭葉変性、パーキンソニズムおよび運動ニューロン変性を呈した孤発性4リピートタウオパチーの1剖検例を経験したので報告する。

症 例

死亡時76歳、女性。71歳時、左上肢の震えで発症。左上肢筋力低下を認めた。72歳、左上肢に固縮、動作緩慢、深部腱反射亢進は出現。病的反射はなかった。73歳、右上肢の振戦が出現。左上肢に強調された肢節運動失行が認められた。両上肢腱反射亢進（左>右）。左上肢は拘縮。臨床診断：CBD。74歳、右上肢に筋力低下が加わり、観念運動失行(+)、強制把握反射とミオクローヌスを認めた。

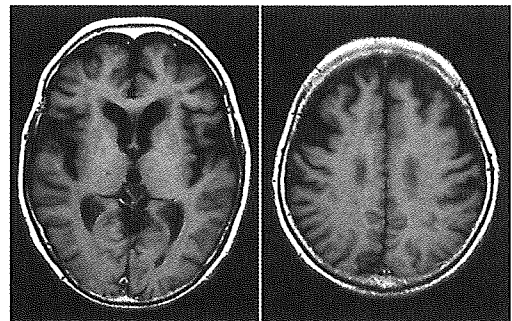


図1 MRI T1強調画像：両側前頭葉および側頭葉前方部の萎縮が明らか。側脳室が軽度に拡大。

Babinski(-)。HDS-R: 28/30。発語はあるが聞き取りにくい。下肢筋力4+。75歳、四肢の

関節拘縮。76歳、嚥下障害あり、右上肢・顔面の間代性痙攣頻発。発語なし。全経過6年。痴呆はなかった。死亡11ヶ月前の頭部MRI画像では両側前頭側頭葉萎縮を認めた(図1)。

剖検所見

新鮮時脳重 1,290g。肉眼上、中心前回に強調された前頭葉の萎縮が認められた(図2A)。組織学的に、運動野、運動前野および側頭葉内側部(側頭葉極背内側部、扁桃核、海馬CA1-subiculum移行部)皮質に著明な神経細胞の脱落、グリオシス、およびその第2層の海綿状変化が認められた(図2B)。Balloon neuron (-)。基底核、視床下核、黒質、青斑核及び脳幹被蓋にも中等度の変性。錐体路及び脊髄前角の変性が著明(図3A, B, C)。残存した上・下位運動ニューロン胞体内には、しばしばNFT類似のbasophilic inclusionが認められた(図2E, 3D)。免疫組織染色では、ユニークなタウ陽性のアストロサイトが変性

の強い大脳皮質及び被殻において無数に出現(図2C, D)。Pretangles/tanglesは皮質下灰白質に広範に認められた。Coiled bodyも認められたが(図2C)、典型的なtufted astrocyteあるいはastrocytic plaqueは指摘できなかった。これらの細胞内構造物は抗4リピート抗4リピータウ(RD4)強陽性(図2F, I; 3E)、Bodian染色では濃い(図2G)、Gallyas-Braak染色では淡い嗜銀性(図2H)を呈した。免疫電顕では、タウ陽性構造物は12-20nmのtubular structureからなっており、randomあるいはwave状の配列を呈した(図2J, K)。Western-blottingでは4リピート優位の不溶性タウの蓄積が確認された。一方、家族の同意を得て行われたタウ遺伝子検索では、変異は検出されなかった。運動ニューロンには、Bunina小体やskeinsは全く認められず、また、側頭葉を含む大脳皮質にも、ALS-DやMND-IDで報告されているubiquitin陽性神経細胞胞体内封入体は全く認められなかった。

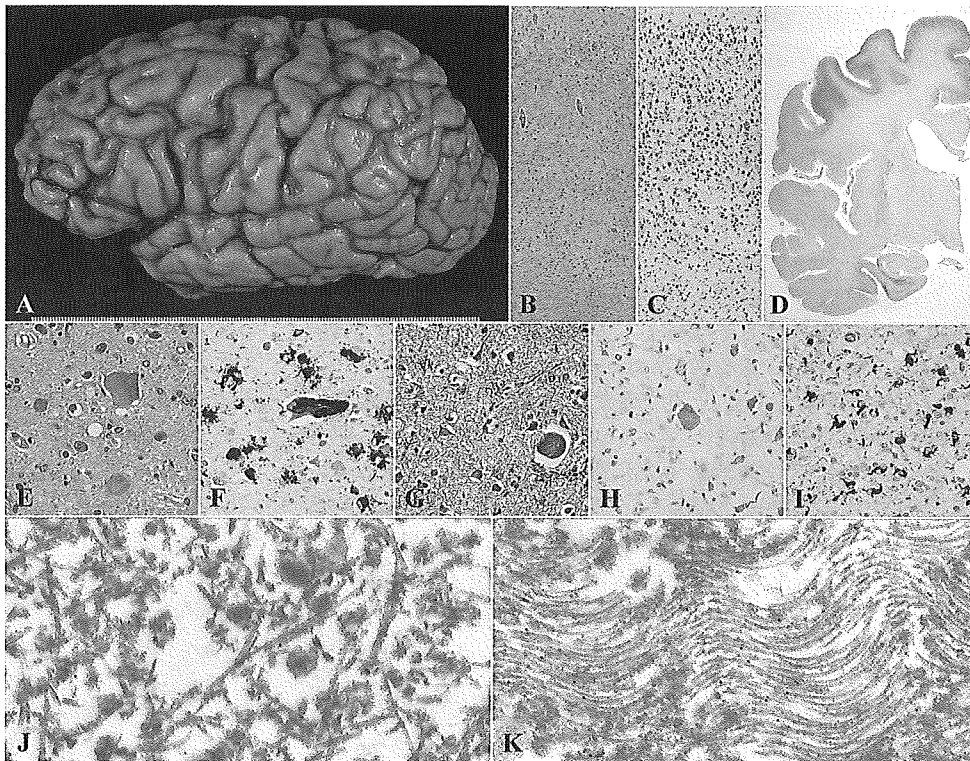


図2 A: 中心前回、特にその背側部に強調された前頭葉の萎縮。 B: 中心前回皮質に神経細胞の脱落、グリオシス、および第二層の microvaculation が著明。 C: 中心前回皮質及び皮質下白質に無数の AT8 陽性のアストロサイトおよびオリゴデンドロサイトが認められる。 D: タウ陽性細胞は被殻にも多数認められる。 E, F, G, H: Betz 細胞胞体内の構造物およびユニークなアストロサイト、それらは RD4 (F) と Bodian 染色 (G) では強陽性、Gallyas-Braak 染色 (H) では弱陽性を示す。 I: RD4 陽性の coiled bodies。 J: タウ陽性アストロサイトの免疫電顕像。 K: 中心前回に認められたタウ陽性小型神経細胞胞体の免疫電顕像。

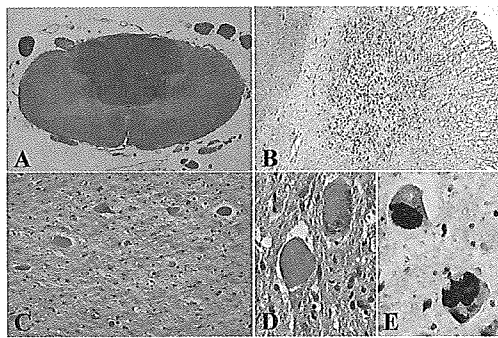


図3 A: 脊髄 (C7) 外側及び前側皮質脊髄路の myelin pallor が著明。B: 外側皮質脊髄路の sudanIII 陽性顆粒。C: 前角に明らかな神経細胞の脱落とグリオーシス。D: 残存した前角運動ニューロン胞体内に上位運動ニューロンと同様な構造物 E: その構造物は RD4 陽性を呈した。

考察

本例は進行性の非対称のパーキンソニズムおよび運動ニューロン症状を特徴とし、発症2年後に失行が出現した（この段階で、CBDと診断）。痴呆はなかった。組織学的には、前頭側頭葉変性、ALS 類似の運動ニューロン系変性および多数の神経細胞・グリア細胞胞体内封入体が認められた。これら封入体は抗 RD4 抗体、Bodian 染色で強陽性、Gallyas-Braak 染色で弱陽性を呈した。このような染色性は4リピートタウオパチーの代表疾患である PSP および CBD に認められる胞体内封入体のそれと異なり、むしろ、3リピートタウオパチーの代表疾患であるピック病に認められるピック小体のそれによく類似していた。重要なことに、本例における運動ニューロン症状はそのタウ病理学でよく説明できた。

本例では、多数のタウ陽性のユニークなアストロサイトの出現が特徴であった。類似するタウ陽性のアストロサイトは、いくつかの孤発性⁶⁾ および家族性タウオパチー^{6,7)} 例で報告されている。しかし、これらの症例では、主要な臨床症状は進行性の前頭側頭葉型認知症であり、明らかな運動ニューロン症状は認められていない。

下位運動ニューロンの脱落と皮質脊髄路変性は CBD, PSP あるいは FTDP-17 にまれに認められることがある。しかし、ALS に類似する motor neuron disease (MND) の臨床病理像はその特徴ではない。^{8,9,10)} タウ遺伝子 N296H 変異を有する FTDP-17 の1剖検例において、高度の錐体路の変性の存在が報告されているが、この変性は中心前回および皮質下

白質の高度な変性に起因する二次変性と理解された。⁶⁾

最近、FTDP と MND を特徴とし、タウ遺伝子 K317M 変異を有する2家系が報告された¹¹⁾。組織学的には、タウの異常蓄積はグリアおよびニューロンの双方にみられ、その分布パターンは CBD/PSP のそれによく類似していた。中心前回皮質は中等度から高度に変性し、その大多数の剖検例では、脳幹および脊髄前角の下位運動ニューロンの脱落も高度であった。残存する上・下位運動ニューロン胞体内には、少数ながらタウ陽性の封入体が認められた。また、脊髄白質変性のパターンは ALS のそれと良く類似していた。これらの病理所見は本例のそれとよく類似している。

タウの免疫導入以前に Kuroda らは本例によく似た臨床病理像を示した1剖検例を報告している。¹²⁾ この症例(49歳, 男性)では、臨床的に痙攣性四肢麻痺とミオクローヌスの出現が特徴であり、全経過は5.5年、痴呆は明らかではなかった。組織学的には、脳および脊髄の広範な部位の神経細胞の胞体内に嗜銀性封入体が認められた。脊髄白質変性のパターンは ALS のそれと区別困難であった。興味あることに、この症例の中心前回皮質に認められた神経細胞胞体内封入体は電顕上、規則的な wave 状の配列を示す tubular structure からなっていた。この電顕像は本例のそれと一致している。Kuroda らの症例でも、グリアおよび神経細胞を侵す広範なタウの病理が存在しているものと考えられる。

まとめ

孤発性4リピートタウオパチーは前頭側頭葉変性、パーキンソニズム及び運動ニューロン変性を引き起こすことがある。本例は Kuroda らの症例と共に、パーキンソニズム、MND に関連する非家族性4リピートタウオパチーの新しい臨床病理学的表現型の存在を示すものと考えられる。

文献

- 1) McKhann GM et al.: Arch Neurol 58: 1803-1809, 2001
- 2) Litvan I et al.: Adv Neurology 82: 183-196, 2000
- 3) Litvan I et al.: Neurology 47: 1-9, 1996
- 4) Foster NL et al.: Ann Neurol 41: 706-715, 1997
- 5) Bigio EH et al.: J Neuropathol Exp Neurol 60: 328-341, 2001

- 6) Iseki E et al.: Acta Neuropathol 102: 285-292, 2001
- 7) Kobayashi T et al.: Ann Neurol 53: 133-137, 2003
- 8) Ghetti B et al.: In: Dickson DW(ed) Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. ISN Neuropath Press, Basel, 86-102, 2003
- 9) Hauw J-J et al.: In: Dickson DW(ed) Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders. ISN Neuropath Press, Basel, 103-114, 2003
- 10) Spillantini MG et al.: Brain Pathol 8: 387-402, 1998
- 11) Zarranz JJ et al.: Neurology 64: 1585-1587, 2005
- 12) Kuroda S et al.: Acta Neuropathol 45: 105-109, 1979

大脳皮質基底核変性症 18 例の病理学的スペクトラム

吉田眞理、三室マヤ、橋詰良夫
愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理

研究趣旨

神経病理学的にCBDと診断された18例の病変分布を検討し臨床診断と対比した。臨床的にCBDと診断されていた典型例4例では、左側のシルヴィウス裂周囲や中心溝～頭頂葉付近に変性が強く、神経細胞脱落の強い皮質病変を示した。左側頭葉極と両側中心前回に萎縮の強い1例はALS-Dと臨床診断されていた。劣位半球の萎縮、左右差の乏しい萎縮、前頭葉前方の変性、皮質の軽い変性などを示す例が11例あり、臨床的にPSPと診断される傾向がみられたが、基底核、脳幹部病変が必ずしもPSPのように強いわけではなかった。大脳皮質病変は軽度で基底核にのみ強い変性を示した症例が存在した。以上よりCBDでは病変分布のスペクトラムはより広く、大脳皮質の変性が前頭葉前方や劣位半球優位となる例、左右差が明瞭ではない例、あるいは皮質の変性自体が軽い例などが存在することが確認された。このような場合にはrigido-akinetic typeのparkinsonismが前景となり、PSPと類似した臨床像として捉えられる可能性が示唆された。さらに臨床病理像の解析と対比が必要である。

はじめに

皮質基底核変性症（以下CBD）は左右差を伴う大脳皮質の巣症状とパーキンソン症候群を臨床的特徴とし、病理学的にはタウ陽性の細胞骨格異常が神経細胞のみならずグリアにも多数出現してくるタウオパチーである。Dicksonらによって提唱されたCBDの病理診断基準では、CBDの大脳皮質にはpretangleが多く、threadsやcoiled bodyが大脳白質、皮質に多数出現し、さらにastrocyteの突起内のタウ陽性構造であるastrocytic plaqueを進行性核上性麻痺（PSP）との形態学的鑑別の指標としている（図4）。一方、CBDの大脳皮質病変の分布に関しては、局所的な皮質の萎縮はCBDを疑う特徴ではあるが、必須条件ではないとしている。これはCBDの特に大脳皮質病変が原著以来強調されてきたlaterality、focalityという観点だけからでは、十分に捉

えきれない側面を抱えていることを暗に示唆している。

CBDの典型的な臨床像を示す例では診断に問題がないとしても、臨床診断が困難な例が少なからず存在しており、病理学的にCBDと診断された症例から逆に疾患のスペクトラムを捉えなおすことも重要であると考えられる。このような観点から18剖検例を再検討してそのスペクトラムを描出した。

（対象および）方法

対象は、愛知医科大学加齢医科学研究所に登録されている3045剖検例中、DicksonらのCBDの病理診断基準に合致する18例を再評価した。20%中性ホルマリン固定、パラフィン包埋した大脳皮質、基底核、脳幹部、小脳、脊髄の各部位をHE、KB、Bodian、Holzer、Gallyas-Braak染色、リン酸化タウ（AT-8）、リン酸化ニューロフィラメント、GFAP免疫染色などで病変分布と程度について検討した。

表 1. 症例の背景

Case	Age at onset (years)	Sex	Duration (years)	Age at death (years)	Family history	Clinical diagnosis	BW (g)
1	51	M	4	55	—	Parkinsonism	1215
2	51	F	3	54	—	DLB	1400*
3	53	F	10	62	—	CBD(SPA)	870
4	56	M	4	59	+	ALS-D	1260
5	58	M	3	61	—	CBD	1250
6	60	M	5	65	—	PSP	ND
7	60	M	8	68	—	PSP	1200
8	61	M	4	65	—	AtypicalPSP	1315
9	61	F	6	67	—	FTD	975
10	63	F	10	72	+	SND	1000
11	64	F	3	67	—	PSP	1080
12	65	M	4	68	—	PSP	1350
13	65	F	13	78	—	PSP	1280
14	66	M	4	69	—	PSP	1110
15	66	M	4	69	—	PSP	1290
16	69	M	3	72	—	PNLA	1220
17	70	F	6	75	—	CBD	1120
18	77	F	7	83	—	CBD	955

ALS-D, amyotrophic lateral sclerosis with dementia; CBD, corticobasal degeneration; FTD, frontotemporal dementia; PNLA, pallidonigroluysian atrophy,

PSP, progressive supranuclear palsy; DLB, dementia with Lewy body disease; ND, not described; SPA, slowly progressive aphasia; *, brain edema.

結果

1. 18例の背景を表1に示す。発症年齢は平均62歳（51歳～77歳）、男女比は10:8、罹病期間は平均5.6年（3年～13年）、死亡時平均年齢は67歳、平均脳重量は1160g（870～1350g）。家系内にパーキンソンニズム、痴呆を含む疾患をもつものが2例に記載されていた。臨床診断は、CBDが4例、PSPが7例、atypical PSP、DLB、ALS-D、parkinsonism、FTD、SND、PNLAが各1例であった。

2. 肉眼的に左右差の明瞭な大脳皮質の萎縮を認めた症例は5例（症例3, 4, 5, 17, 18）で、病変分布は中心前回から頭頂葉に強い萎縮を示した症例が4例、シルヴィウス裂周囲に強い萎縮を示した例が1例だった。これらの5例中4例はCBDと臨床診断され、1例はALS-Dと診

断されていた。この5例は皮質の細胞脱落も強い傾向を示した。

3. 臨床診断がCBDとなっていない症例に関して、肉眼的な萎縮、病変分布を剖検時の肉眼的萎縮までさかのぼってretrospectiveに観察すると、11例では前頭葉前方から弁蓋部にかけて萎縮がみられ、左右差に関しては右半球萎縮を認めた症例が5例で、4例では左右差は明瞭ではなかった。また、皮質の細胞脱落は中等度までの軽い変化を示すものが多かった。

4. CBDの大脳萎縮の特徴の一つは、半球全体が求心性に萎縮するhemiatrophyの所見で、特に前頭葉の皮質白質、被殻、尾状核を含む基底核、島葉が全体に萎縮して膨らみが消失

し、シルヴィウス裂の開大を示した (図1, 3)。

5. 変性の強い領域の白質や有髄線維束は萎縮し、髄鞘の染色性が低下を示した。G-B染色やタウ免疫染色陽性の threads は皮質間を連絡するU-fiber、皮質から白質に垂直に走行する髄放線、皮質内を水平に走行して髄放線間相互を連絡する放線間線維叢である Baillarger外線、Baillarger内線、深部白質に多数出現していた (図4)。

5. 皮質病変の程度に関しては、きわめて軽度な変化しかみられない例が 2 例あり、組織学的に GB、タウ陽性の threads、pretangle の出現量もきわめて少量であった。この 2 例では黒質を含む基底核の変性が主体で basal degeneration とでも言うべき病変分布が見られた。

6. 基底核、脳幹部病変では黒質の変性は全例できわめて強かった。淡蒼球の変性も強い例が多いが症例間の差異があること、視床下核の細胞脱落はPSPに比して軽い傾向を認めた。PSPの臨床診断が8例みられたが、これらの例で視床下核や脳幹部被蓋の萎縮が強い訳ではなかった。

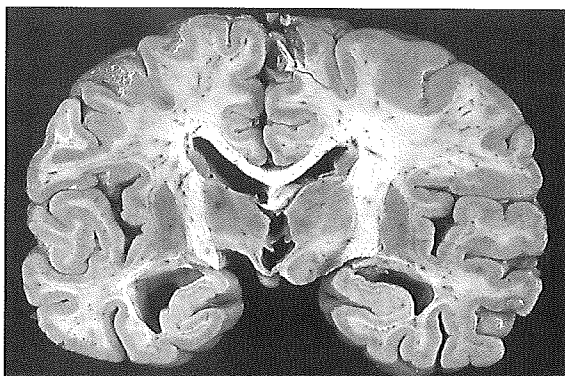


図1 左半球の hemiatrophy、大脳皮質、白質基底核、視床全体が右側に比して萎縮している。

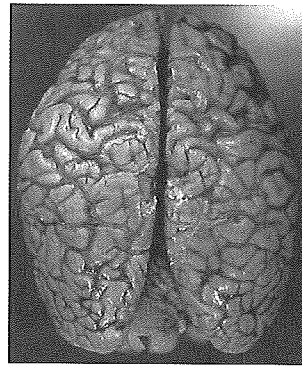


図2 右半球の軽度の hemiatrophy

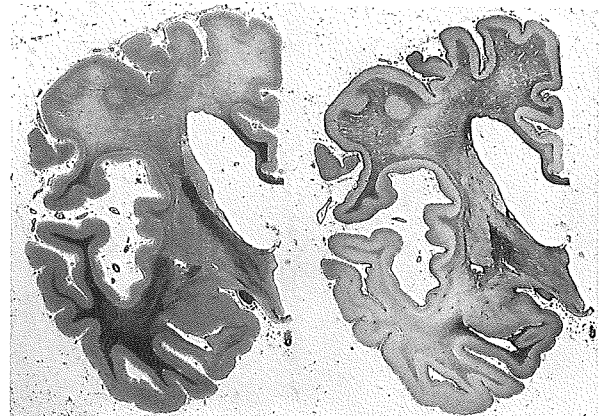


図3 大脳皮質・白質と基底核、視床の高度変性

左 KB, 右 Holzer

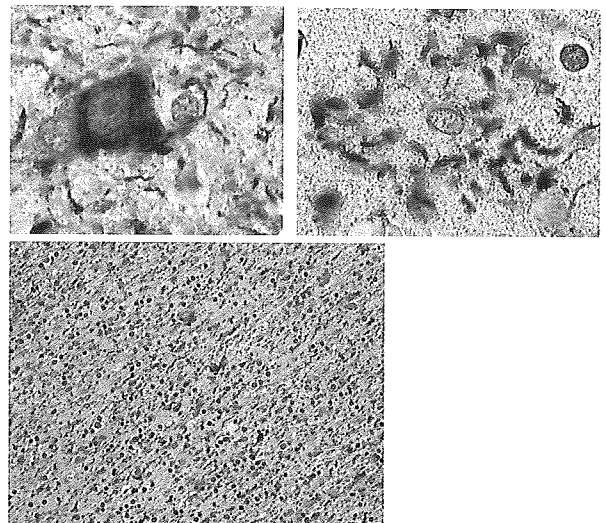


図4 左上 pretangle、右上 astrocytic plaque、左下 threads
タウ免疫染色

考察

病理診断されたCBD 例では、発症年齢は平均62歳と初老期発症が多く、罹病期間は平均5.6年と短い傾向がみられた。

18例中CBDと臨床診断されていたのは4例で、8例はPSPないしatypical PSPと診断されていた。他の症例の臨床診断は基本的にはparkinsonism をきたす疾患ないしはALS-D、FTDなどの認知機能障害と関連した診断であった。これらの症例の中にはCBD の疾患概念が十分に確立浸透していない時代の症例も含まれており単純には評価できないが、臨床診断のむずかしさが垣間見える。今後は、PSP や他のタウオパチーの理解の進んだ今日的な観点からさらに臨床病理像の解析が必要である。

CBD と臨床診断されていた例はいずれも優位半球の中心前回から頭頂葉あるいはシルヴィウス裂周囲に強い萎縮を示し、臨床的に失行、感覚障害や失語などのCBDに強調されている巣症状がみられる領域に強い変性があった。

逆にPSPと臨床診断された例は、laterality が乏しいか、右半球すなわち劣位半球優位の前頭葉に強い萎縮を示す例にみられた。劣位半球の前頭葉前部で巣症状がわかりにくいこと、あるいは意欲低下や不活発などの前頭葉の障害と関連した症候がrigidoakinetic typeのparkinsonismとしてPSPの症候とオーバーラップして捉えられる傾向が伺われた。従って皮質病変の分布、あるいは皮質病変と基底核・脳幹部病変とのバランスが臨床像を規定している大きな要素であると考えられた。

CBD の hemiatrophy の機序として、白質、皮質に多数出現する threads との関連が疑われた。Threadsは髄鞘のinner loopとouter loopに蓄積するtauの線維性凝集であり、U-fiber、髄放線、Baillarger線、深部白質に多数出現して3次元方向の萎縮を形成すると推測された。

CBDを病理像からみるとその病変分布や皮

質の変性にはかなり幅があり、従来強調されてきた左右差や中心前回から頭頂葉あるいはシルヴィウス裂周囲の病変のみだけではとらえきれない広いスペクトラムが存在していた。

まとめ

神経病理学的にCBDと診断された18例の病変分布を検討し臨床診断と対比した。CBDと臨床診断された典型例では、左側のシルヴィウス裂周囲や中心溝～頭頂葉付近に変化が強く、神経細胞脱落の強い皮質病変を示した。劣位半球の萎縮、左右差の乏しい萎縮、前頭葉前方の変性、皮質の軽い変性などを示す例が11例あり、臨床的にPSPと診断される傾向がみられたが、基底核、脳幹部病変が必ずしもPSPのように強いわけではなかった。大脳皮質病変は軽度で基底核にのみ強い変性を示した症例が存在した。以上よりCBDでは病変分布のスペクトラムは広い可能性が示唆され、さらに臨床病理像の蓄積、対比が必要である。

文献

- 1) Rebeitz JJ et al: Arch Neurol 18:20-33, 1968
- 2) Gibb WRG et al: Brain 112:1171-1192, 1989
- 3) Feany MB et al: Am J Pathol; 146:1388-1396, 1995
- 4) Hattori M et al, Acta Neuropathol (Berl.); 106:143-149, 2003
- 5) Yamada T et al: Neurosci Lett 120:163-166, 1990
- 6) Dickson DW et al: J Neuropathol Exp Neurol. 61:935-946, 2002

[演題名] Huntington's disease の ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー

[班員] 氏名：長谷川一子

所属：国立病院機構 相模原病院 神経内科

[共同研究者] 氏名：堀内恵美子 1), 川瀬裕士 1), 横山照夫 2)

所属：1) 国立病院機構 相模原病院 神経内科

2) 国立病院機構 箱根病院 神経内科

研究要旨：神経変性疾患のなかでも Parkinson's disease (PD) においては早期から ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーの取り込みが早期から低下することが報告されてきている。今回我々は Huntington's disease (HD) で ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーで取り込み低下が見られるかを検討した。HD 発症後 2 年～15 年の HD 患者 6 例に対して、定法のように ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーを施行した。患者の臨床症状に関しては HD の進行度を示す Unified Huntington's disease rating score (UHDRS) の motor scale にて評価した。また、HD の剖検例 (1 例) の心臓組織については tyrosine-hydroxylase (TH) の免疫組織化学的検討を行い、評価した。その結果、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーでの取り込みは early phase では 6 例中 5 例で、delayed phase では 6 例中 4 例で低下していた。症例数が少ないため統計学的な検討は不可能であったが、罹病期間が長く、UHDRS score が低下すると、その取り込みも低下する傾向があった。また、delayed phase での取り込み低下の方が early phase での低下に先行する傾向があることも示された。取り込みに影響を及ぼす薬剤としては三環系抗うつ薬や、Ca 拮抗剤、ACE 阻害剤などの降圧薬、抗がん剤、ワーファリン、カフェインなどが知られている。6 症例中 2 症例で三環系抗うつ剤を使用していたため、結果の解釈には慎重を要するが、免疫組織化学でも、HD 症例では心臓交感神経節の TH 染色性の低下が認められており、今後更に検討及び症例の経過のフォローアップが必要と考えられた。これまで HD における自律神経障害については言及されることがなかったが、Huntingtin は全身に発現していることも考えあわせ、今後、取り込み低下の原因検索も含め、検討が必要と考えられた。

[諸言]

^{123}I -meta-isobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーは末梢でのノルアドレナリン機能や、心筋機能を反映する検査として知られているが、神経変性疾患であるパーキンソン病では自律神経障害が明らかでない早期であっても ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーで取り込み低下が生じることが、知られるようになった¹⁾。ハンチントン病 Huntington's disease (HD) では遺伝子産物である huntingtin が全身に発現していることが知られている。従来、HD における全身臓器症状については検討されていないため、今回は HD における心筋障害の有無について ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィー検査を用いて検討した。

[目的]

HD における心筋障害の有無について ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーを用いて評価する。また、心筋障害と神経症状の重症度との関連を明らかとすることを目的とする。

[対象および方法]

対象は経過 2 年～15 年の HD 患者 6 例で、診断は臨床診断および遺伝子診断によった。臨床症状の重症度については、Unified Huntington's disease rating score (UHDRS) の motor scale 及び independence scale にて評価した。また、罹患期間 23 年で肺炎により死亡した HD の剖検例 (1 例) と正常対照症例 (1 例) の心臓組織について、tyrosine-hydroxylase (TH) 抗体 (monoclonal, mouse, Immunostar) を用いて免疫組織化学的検討を行った。

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーは定法に従い、 ^{123}I -MIBG：ミオ MIBG-123 注射液 (第一ラジオアイソトープ研究所) 111MBq (3mCi) を静注し、15 分後 (早期) と 3 時間後 (後期) にガンマカメラで撮像した。心臓 (H) と縦隔 (M) に ROI を設定してカウントし、H/M 比を求めた。

[結果]

表 1 に HD 症例の臨床像を示す。表に示すように症例の治療薬としては amantadine, amoxapine, amytriptyline, clomiplamine, clonazepam, haloperidol, levomepromazine, risperidon, sulpiride, trihexyphenidyl, olanzapine が使用されていた。Independence score ではほぼ自立から全介助まで様々であった。

表 1. 症例の特徴

症例	罹病期間	使用薬剤	Independence score
1 (49/F)	2	Am(150), AMO (75), THP (6), amy (30), CBZ (400)	090
2 (33/M)	3	Am (300), CZP (3) Sul (800), CBZ (400)	060
3 (55/F)	7	Am(300), Sul (600), RIS (4)、HPD (1) CBZ (200)	050
4 (44/F)	8	Am(150), RIS (6), CLM (25) THP (6) CBZ (20)	050
5 (60/M)	8	Am(300), CLM (55) CBZ (200)	060
6 (60/F)	15	Am(150), LPZ (50) Sul (500), CBZ (200)	010

Am:amantadine, AMO: amoxiapine, amy: amytryptiline, CBZ: carbamazepine, CLM: clomiplamine, CZP: clonazepan, HPD: haloperidol, LPZ: levopromazine, RIS: risperidon, Sul: sulpiride, THP: trihexyphenidyl

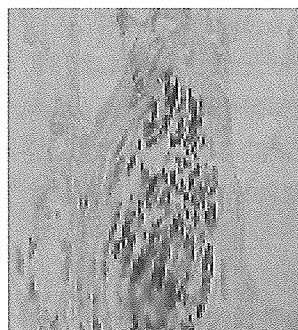
表2には¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィでえられたH/M比とUHDRS independent scoreを示す表に示すように6症例は心エコーや心電図所見では異常を認めなかったにも関わらず¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィでの取り込みはearly phaseでは6例中5例で、delayed phaseでは6例中4例で低下を認めた。症例数が少ないため統計学的な検討は不可能であったが、罹病期間が長く、UHDRS scoreの低下に従い、¹²³I-MIBGの取り込みも低下する傾向がみられた。さらに、delayed phaseでの取り込み低下の方がearly phaseでの低下に先行する傾向があることも示された。

表 2. 各症例のUHDRSと¹²³I-MIBGシンチグラフィのH/M比

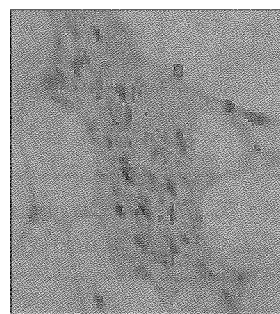
症例	罹病期間(年)	UHDRS Motor score	MIBG (H/M) early	MIBG (H/M) delay
1	2	32	1.99	1.71
2	3	57	2.05	1.94
3	7	51	1.84	1.62
4	8	67	2.02	1.67
5	8	63	2.38	2.04
6	15	102	1.83	1.38

免疫組織化学による検討ではHD症例では正常対照と比較して心臓交感神経節のTH染色性の低下を認め(図1)、交感神経節後線維の障害が示唆された。組織学的検討については一例に過ぎないため、今後更に検討を加える予定である。

図 1. 心臓交感神経節



正常対照



HD(経過 23年)

(抗 TH 抗体 免疫組織化学)

[考察]

¹²³I-*meta*-isobenzylguanidine(MIBG)はノルエピネフリン(NE)の生理的アナログであり、交感神経終末でNEと同様の摂取、貯蔵、放出が行われるがMAO(monoamine oxidase)やCOMT(catechol-O-methyl transferase)では殆ど代謝を受けない、という特性を示す。その取り込みに影響を及ぼす薬剤としては三環系抗うつ薬、コカイン(交感神経末端におけるuptake機構の障害)、レセルピン、デシプラミン(細胞質から小胞への転送を障害)、ノルアドレナリン、セロトニン作動薬(細胞質から小胞への転送の競合障害)、その他Ca拮抗剤、ACE阻害剤などの降圧薬、抗がん剤:(アドリアマイシン等の心筋障害を惹起する薬剤)、ワーファリン、カフェインなどがこれまでに報告されている。

自験HD6症例では一症例を除き¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィでH/M比が低下を示した。この結果を解釈する上で、6症例中2症例で

三環系抗うつ剤を使用しているため、結論を導くには慎重を要する。しかし、免疫組織化学所見は一症例であるものの、HD 症例では心臓交感神経節の TH 染色性の低下が認められており、本試験での取り込み低下は HD の潜在的な心機能低下を反映するものと考えられる。結果に述べたように、組織化学的検討についてはさらに症例の蓄積が重要と思われ、新機能検査と共に後日、報告する予定である。

これまで HD における自律神経障害については言及されることが少なかったが、文献的には 1970 年代より散見される²⁾。自律神経障害の障害部位についても、現時点では未だ議論のあるところで、各論文で施行されている自律神経検査法も論文によって様々である(表 3)。

表 3. HD と自律神経障害

	patients	ANA 評価法	結果 (ANA function)
Sharma KR, et al. 1999	22 HD	HRV, SSRs	hypofunction
Andrich J, et al. 2002	20 HD 60 cont.	HRV, DB SSRs, OT	E-HD: normofunction M-HD: hypofunction
Kobal J, et al. 2004	33 HD	VM, DB, OT SHGT	Carriers and E-HD: hyper function M-HD: hypofunction

E-HD: early stage of HD, M-HD: mid stage of HD

VM: Valsalva maneuver, DB: deep breathing, OT: orthostatic test
SHGT: sustained hand grip test, HRV: heart rate variability,
SSRs: sympathetic skin response

Sharma ら³⁾ は 22 例の HD 患者に対し、heart rate variability および sympathetic skin response を用いて評価し、交感神経、副交感神経双方の異常が認められることを報告している。また、Andrich ら⁴⁾ は、HD carrier 及び early stage (UHDRS motor score で 25 点未満) の HD では自律神経機能は正常であるのに対して、mid-stage (UHDRS motor score で 25 点以上) の自律神経機能不全が認められることを報告している。さらに、Kobal ら⁵⁾ は 33 名の遺伝学的に HD と診断された症例 (carrier も含む) において、Shoulson と Fahn の HD disability score を用いて HD の重症度判定をしたうえで自律神経機能をみたところ、

carrier や軽度に罹患している患者においては交感神経機能はむしろ hyperfunction であるのに対して進行例では hypofunction となると報告している。自験 HD 症例は UHDRS からみると進行期にあたり、Andrich の報告と類似するが、MIBG 心筋シンチグラフィの所見と対応するものかどうかは不明である。

従来、注目度が低かった HD における自律神経症状や心機能についても、今回の研究からは注目していく必要が示され、今後さらに症例の蓄積と共に、様々な自律神経機能検査を行っていく必要があると思われる。

[結論]

HD 患者において ¹²³I-*meta*-isobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィでの取り込み低下が認められたことを報告した。HD における ¹²³I- (MIBG 心筋シンチグラフィを検討した報告は我々が調べた範囲ではこれまでになく、Huntingtin は全身に発現していることも考えあわせ、今後は自律神経系に対する検索と、症例の蓄積が必要と考えられた。

[参考文献]

1. 織茂智之 パーキンソン病および類縁疾患の MIBG シンチグラフィー —臨床と基礎— 脳神経 2004;56:543-557.
2. Aminoff MJ, and Gross M, et al. Vasoregulatory activity in Patients with Huntington' s Chorea. J Neurol Sci 1974; 21:31-38.
3. Sharma KR, Romano JG, Ram Ayyar D, et al. Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with Huntington' s Disease. Arch Neurol 1999;56:1248-1252.
4. Andrich J, Schmitz T, Saft C, et al. Autonomic nervous system function in Huntington' s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:726-731.
5. Kobal J, Meglic B, Mesec A, et al. Early sympathetic hyperactivity in Huntington' s disease. Eur J Neurol 2004;11:842-848.