

表 4-3 FTD の診断的特徴 (文献 127 より一部抜粋)

性格変化と社会的行動の障害 *disordered social conduct* が、発症から疾患の経過を通して優位な特徴である。知覚、空間的能力、行為、記憶といった道具的認知機能は正常か、比較的良好に保たれる。

1. 主要診断特徴 (すべて必要)
 - a. 潜行性の発症と緩徐な進行
 - b. 社会的対人行動 *interpersonal conduct* の早期からの障害
 - c. 早期からの自己行動の統制 *regulation of personal conduct* 障害
 - d. 早期からの情意鈍麻 *emotional blunting*
 - e. 早期からの病識の欠如
2. 支持的診断特徴
 - a. 行動異常
 - 1) 自己の衛生や身なりの障害
 - 2) 精神の硬直化と柔軟性のなさ
 - 3) 易転導性 *distractibility* と維持困難 *impersistence*
 - 4) 口唇傾向と食餌嗜好の変化
 - 5) 保続的行動と常同行動
 - 6) 使用行動
3. FTLD に共通する支持的診断特徴
 - a. 65 歳以前の発症。親兄弟に同症の家族歴
 - b. 球麻痺、筋力低下と萎縮、筋線維束攣縮、保続的行動と常同行動

性格変化と社会的行動の障害 *disordered social conduct* が、発症から疾患の経過を通して優位な特徴であるとされ、知覚、空間的能力、行為、記憶といった道具的認知機能は正常か、比較的良好に保たれるという点が、AD など他の認知症性疾患との鑑別には重要である。以下に概説する主要診断特徴は、すべて必要とされている。

1) 潜行性の発症と緩徐な進行

少なくとも 6 カ月以上にわたる仕事上の能力低下などの病歴に基づいた緩徐進行性の経過は、変性性認知症に共通する特徴である。

2) 社会的対人行動 *interpersonal conduct* の早期からの障害

活発な反社会的、脱抑制的言動や性的行動異常と同様、マナーや社会的上品さ、礼儀作法の低下を意味する。これらは、患者の病前の行動とは異なるものである。早期 *early* というのは、初診時から認められる症状という意味である。

3) 早期からの自己行動の統制 *regulation of personal conduct* 障害

消極性、意欲低下、不活発から、過活動、落ち着きのなさ、周遊行動まで、慣習的な行動からの量的な逸脱を意味する。

4) 早期からの情意鈍麻 *emotional blunting*

無関心ならびに情緒的な優しさ、共感、他者への思いやりの欠如、さらには他人に対する関心のなさを伴う不適切な感情の浅薄さを意味する。

5) 早期からの病識の欠如

精神症状に対する自覚の欠如ないし精神の機能不全による社会的、職業的、経済的帰結に関する無関心として定義される。認知症が進行すれば共通して認められる症状であるが、FTD では早期から目立つことが特徴である。

1) の変性疾患としての特徴を除いた2)～5)が、特にFTDに特徴的な症状と考えられる。

病理学的診断基準に関しては、FTDはFLD型、Pick型、MND型に分類され、従来の前頭葉優位型Pick病に相当するPick型、神経症状を合併するMND型に対して、FLD型に関してはPick型とは臨床症状による鑑別はできないという見解を示している。本邦では、これまでにPick型ならびにMND型(MNDを伴う初老期認知症)の報告は多数あるものの、家族性の例が多いとされるFLD型と考えられる例の存在については疑問視されている¹²⁹⁾。

7. 治療とケア^{130,131)}

FTDは、上記のような特徴的な精神症状や行動異常により、処遇の最も困難な疾患と考えられている。また、上述したように陽性症状と陰性症状とが病期によりその比重を変えながら併存している点が、介護をいっそう困難なものにしている。FTD患者のケアはこのような精神症状や行動異常によって、AD患者のそれと比べてはるかに困難を伴うことが多い。しかしADと異なり、行為自体の解体がないことや本質的には記憶が保たれていることがケアを検討するうえでは重要である。また常同行動や被影響性の亢進など、特徴的な症状を利用することが可能である。エピソード記憶が保たれていることを利用すれば、担当の看護スタッフやOTスタッフを決め、一貫して同じ患者を受け持つケアをすることにより、またケアの場を決めることにより、立ち去り行動や考え不精の目立つ例でも、なじみの関係をつくることは十分可能である。立ち去り行動の激しい例では、作業療法導入時にあらかじめすぐに取り掛かれるように作業の道具や材料を机の上に準備しておく、立ち去りかけたら速やかに道具を手渡すなど、被影響性の亢進を利用して作業への導入、継続をはかることが重要である。また、知覚・運動機能、視空間認知機能、手続記憶などが保たれていることから、運動技能、知覚技能などを基盤とする各種作業を導入しやすい。過去の生活歴(仕事や趣味、嗜好)を把握し、活動メニューを選択することも重要である。編物やカラオケなど、本人の趣味を1日の日課に組み入れられれば、被影響性の亢進や常同行動といった固執傾向により、患者はその行為に没頭する(ルーティーン化療法 *routinizing behavior*⁹⁷⁾)。その間は、行動異常も減少し、介護の負担は減少する¹⁰⁷⁾。

万引きや、危険な場所へ立ち寄りことなどの社会的に許容されない行動が、時刻表的生活化、常同化している場合は、短期間の入院治療も有効である。その場合、適切な誘導により入院後2~3週間の間に新たに形成されるパターン化された行動を、患者にとって少しでもQOLが高いものにするのが重要である¹³²⁾。

ケアの場面では患者の意志に反して常同行動を速めて、食事や排泄の介助を行うと、興奮したり危害を加えたりするような行動を助長させる可能性がある。例えば、病棟ではデイルームの決まっ

た椅子に座るといふ常同行動が形成されやすいが、この“決まった椅子”に他の患者が座ってしまった場合に暴力行為が出現することがあるので看護スタッフは注意しておく必要がある。

患者の行動異常の評価をもとにして個々の患者に応じた家族指導を行い、患者に対する家族の構えを改善させることも重要である。病態を理解することによって介護者の負担感が著しく軽減する可能性がある。例えば、「徘徊・迷子」は認知症患者の介護者にとって最も深刻に受けとめられる行動異常の1つであるが、記憶・見当識が比較的保たれ、常同的に行うFTDの周遊行動は、ADの徘徊とは異なり、ほぼ同じコースを巡り、病状が相当進行するまで道に迷うことはなく、周遊するコースの安全が確認されていれば介護者の同伴は必要ない。このようなことを介護者に理解させ、家族の同伴を中止すれば介護者の精神的・肉体的負担感は著しく軽減できる。

根治的な薬物療法はなく、興奮や暴力、行動障害に対して抗精神病薬の投与が余儀なくされてきた。最近になってSwartzらによって選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) の有効性が示唆された¹³³⁾。評価の対象としたのは、脱抑制、抑うつ(自発性低下)、炭水化物の過食、強迫症状で、それぞれ67%、67%、56%、57%に改善をみている。この研究は後方視的な小規模のオープン試験であり、多種類のSSRIが使用され、妥当性のある評価尺度を用いていないなど、十分な検討ができていないと言いが、FTDの行動異常に対するSSRIによる薬物療法の可能性を示した点で重要な報告である。

FTDの行動特徴とセロトニン作動系の関連は以前より指摘されており、前頭葉・側頭葉皮質、視床下部におけるセロトニン結合能の低下ないし前頭葉・側頭葉皮質における後シナプス性セロトニン受容体の豊富な錐体細胞の選択的減少が症状発現に関連することが示唆されている。一方、抗うつ薬として広く使用されているSSRIは、強迫性障害 obsessive-compulsive disorder や神経性大食症 bulimia nervosa に対しても有効性が報告されており、上述の行動特徴からFTDに対しても類似の効果が期待されている。

Swartzらの報告に続いて、FTD 9例、semantic dementia 7例において、12週間のオープン試験で、その常同行動を中心とする精神症状・行動異常に対する、フルボキサミンの有効性と安全性が報告されている¹³⁴⁾。また、セロトニン2Aアンタゴニスト/再取り込み阻害薬であるトラドゾンについても、FTD 31例において、6週間ずつの無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験で、食行動異常、興奮、焦燥、抑うつ/無感情に対する効果が報告されている¹³⁵⁾。パロキセチンについては、2つの研究で結論が一致していない。

フルボキサミンないしトラドゾンは、FTDの精神症状・行動異常が患者本人にとって危険になる場合や介護に破綻をきたすような場合には、少なくとも抗精神病薬の使用を検討する前に使用していくことが望ましい。また、上述した非薬物療法との併用や、これらのリハビリテーションの導入時に短期間利用することが望ましい。

〈池田 学〉

文献

〈1. 概念の変遷, 2. 疫学, 3. 病態〉

- 1) Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr.* 1892; 17: 165-7.
- 2) Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z ges Neurol Psychiat.* 1911; 4: 356-85.
- 3) Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden-Atrophie ("Picksche Krankheit"). *Z ges Neurol Psychiat.* 1926; 101: 470-511.
- 4) Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type: 2. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Geront Geriatr.* 1987; 6: 209-23.
- 5) Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51: 353-61.
- 6) The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 416-8.
- 7) 池田 学, 田辺敬貴. 前頭側頭型痴呆. *老年精神医学誌.* 2003; 14: 905-15.
- 8) Nakano I. Temporal lobe lesions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia—lesions in the apical cortex and some deeper structures of the temporal lobes. *Neuropathology.* 1992; 12: 69-77.
- 9) Mitsuyama Y, Takamiya S. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch Neurol.* 1979; 36: 592-3.
- 10) 湯浅亮一. 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. *臨床神経.* 1964; 4: 529-33.
- 11) Snowden JS, Neary D, Mann DMA. *Fronto-temporal lobar degeneration: fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia.* New York: Churchill Livingstone; 1996.
- 12) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998; 51: 1546-54.
- 13) McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1803-9.
- 14) Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 771-80.
- 15) Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, et al. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology.* 1990; 40: 251-6.
- 16) Mackenzie IRA, Shi J, Shaw CL, et al. Dementia lacking distinctive histology (DLDH) revisited. *Acta Neuropathol.* 2006; 112: 551-9.
- 17) Cruts M, Gijselink I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature.* 2006; 442: 920-4.
- 18) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 2006; 442: 916-9.
- 19) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006; 314: 130-3.
- 20) 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: 602-11.
- 21) Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007; 66: 152-7.
- 22) Morita M, Al-Chalabi A, Anderson PM, et al. A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology.* 2006; 66: 839-44.
- 23) Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. *Brain.* 2006; 129: 868-75.
- 24) Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, et al. TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. *Brain.* 2007; 130: 1386-94.
- 25) Geser F, Winton MJ, Kwong LK, et al. Pathological TDP-43 in parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007; 115: 133-45.
- 26) 葛原茂樹. 紀伊 ALS 再訪—ALS-parkinsonism-dementia complex としての新しい概念, 疫学, 原因についての考察. *Brain and Nerve.* 2007; 59: 1065-74.
- 27) Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, et al. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and

- Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2007; 61: 435-45.
- 28) Nakashima-Yasuda H, Uryu K, Robinson J, et al. Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases. *Acta Neuropathol*. 2007; 114: 221-9.
 - 29) Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, et al. Concurrence of TDP-43, tau and alpha-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res*. 2007; 1184: 284-94.
 - 30) 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.
 - 31) Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IRA, et al. Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. *Acta Neuropathol*. 2007; 113: 521-33.
 - 32) 高橋 晶, 朝田 隆. 前頭側頭型認知症の疫学. *老年精神医学誌*. 2007; 18: 632-7.
 - 33) Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002; 58: 1615-21.
 - 34) Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 1206-9.
 - 35) Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003; 126: 2016-22.
 - 36) Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006; 15: 2988-3001.
 - 37) Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17: 265-8.
 - 38) Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, et al. Clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies in a Japanese dementia registry. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10: 210-6.
 - 39) Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology*. 1998; 50: 1541-5.
 - 40) Ikeda K. Neuropathological discrepancy between Japanese Pick's disease without Pick bodies and frontal lobe degeneration type of frontotemporal dementia proposed by Lund and Manchester group. *Neuropathology*. 2000; 20: 76-82.
 - 41) Hutton M, Lendon C, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998; 393: 702-5.
 - 42) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 7737-41.
 - 43) Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*. 2004; 36: 377-81.
 - 44) Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet*. 2005; 37: 806-8.
 - 45) 土谷邦秋. Pick 病の歴史と概念の変遷. *神経内科*. 1999; 50: 321-8.
 - 46) 有馬邦正, 小柳新策, 小坂憲司, 松下正明. Pick 病における嗜銀球の脳内分布について. *精神神経誌*. 1987; 89: 43-72.
 - 47) Uchihara T, Tsuchiya K, Nakamura A, Akiyama H. Silver staining profiles distinguish Pick bodies from neurofibrillary tangles of Alzheimer type: comparison between Gallyas and Campbell-Switzer methods. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2005; 109: 483-9.
 - 48) Murayama S, Mori H, Ihara Y, Tomonaga M. Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Ann Neurol*. 1990; 27: 394-405.
 - 49) Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, et al. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau. *Lancet*. 1986; 2(8517): 1211.
 - 50) Goedert M. The significance of tau and alpha-synuclein inclusions in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Genet Dev*. 2001; 11: 343-51.
 - 51) Hasegawa M. Biochemistry and molecular biology of tauopathies. *Neuropathology*. 2006; 26: 484-90.

- 52) Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA. Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron*. 1992; 8: 159-68.
- 53) Sergeant N, Watzek A, Delacourte A. Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem*. 1999; 72: 1243-9.
- 54) Delacourte A, Sergeant N, Watzek A, et al. Vulnerable neuronal subsets in Alzheimer's and Pick's disease are distinguished by their tau isoform distribution and phosphorylation. *Ann Neurol*. 1998; 43: 193-204.
- 55) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, 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*. 2001; 101: 167-73.
- 56) Taniguchi S, McDonagh AM, Pickering-Brown SM, et al. The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration with respect to the cytological and biochemical characteristics of tau protein. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004; 30: 1-18.
- 57) de Silva R, Lashley T, Strand C, et al. An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol*. 2006; 111: 329-40.
- 58) Oda T, Tsuchiya K, Arai T, et al. Pick's disease with Pick bodies: an unusual autopsy case showing degeneration of the pontine nucleus, dentate nucleus, Clarke's column, and lower motor neuron. *Neuropathology*. 2007; 27: 81-9.
- 59) Probst A, Tolnay M, Langui D, et al. Pick's disease: hyperphosphorylated tau protein segregates to the somatoaxonal compartment. *Acta Neuropathol*. 1996; 92: 588-96.
- 60) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al. Different immunoreactivities of the microtubule-binding region of tau and its molecular basis in brains from patients with Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2003; 105: 489-98.
- 61) Umeda Y, Taniguchi S, Arima K, et al. Alterations in human tau transcripts correlate with those of neurofilament in sporadic tauopathies. *Neurosci Lett*. 2004; 359: 151-4.
- 62) van Swieten JC, Bronner IF, Azmani A, et al. The DeltaK280 mutation in MAP tau favors exon 10 skipping in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007; 66: 17-25.
- 63) Bateman A, Belcourt D, Bennett H, et al. Granulins, a novel class of peptide from leucocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 173: 1161-8.
- 64) Bhandari V, Palfree RGE, Bateman A. Isolation and sequence of the granulin precursor cDNA from human bone marrow reveals tandem cysteine-rich granulin domains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 1715-9.
- 65) Plowman GD, Green JM, Neubauer MG, et al. The epithelin precursor encodes two proteins with opposing activities on epithelial cell growth. *J Biol Chem*. 1992; 267: 13073-8.
- 66) Daniel R, He Z, Carmichael KP, et al. Cellular localization of gene expression for progranulin. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 999-1009.
- 67) He Z, Bateman A. Progranulin (Granulin-epithelin precursor, PC-cell derived factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *J Mol Med*. 2003; 81: 600-12.
- 68) Ong CHP, Bateman A. Progranulin (Granulin-epithelin precursor, PC-cell derived factor, acrogranin) in proliferation and tumorigenesis. *Histol Histopathol*. 2003; 18: 1275-88.
- 69) Wilkie AOM. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet*. 1994; 31: 89-98.
- 70) Buratti E, Dork T, Zuccato E, et al. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon 9 skipping. *EMBO J*. 2001; 20: 1774-84.
- 71) Buratti E, Baralle FE. Characterization and functional implications of the RNA binding properties of nuclear factor TDP-43, a novel splicing regulator of CFTR exon 9. *J Biol Chem*. 2001; 276: 36337-43.
- 72) Ou SH, Wu F, Harrich D et al. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol*. 1995; 69: 3584-96.
- 73) Ayala Y, Pantano S, D'Ambrogio A, et al. Human, drosophila, and *C. elegans* TDP43: nucleic acid binding properties and splicing regulatory function. *J Mol Biol*. 2005; 348: 575-88.

- 74) Buratti E, Brindisi A, Giombi M, et al. TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail. *J Biol Chem*. 2005; 280: 37572-84.
- 75) Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol*. 2007; 114: 31-8.
- 76) Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol*. 2006; 169: 1343-52.
- 77) Mackenzie IRA, 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: 539-49.
- 78) Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol*. 2007; 171: 227-40.
- 79) Zhang YJ, Xu YF, Dickey CA, et al. Progranulin mediates caspase-dependent cleavage of TAR DNA binding protein-43. *J Neurosci*. 2007; 27: 10530-4.
- 80) Shankaran SS, Capell A, Hruscha AT, et al. FTLU-linked missense mutations in the progranulin gene reduce progranulin production and secretion. *J Biol Chem*. 2007; 283: 1744-53.
- 81) Wang Q, Song C, Li CCH. Molecular perspectives on p97-VCP: progress in understanding its structure and diverse biological functions. *J Struct Biol*. 2004; 146: 44-57.
- 82) Weihl CC, Dalal S, Pestronk A, Hanson PI. Inclusion body myopathy-associated mutations in p97/VCP impair endoplasmic reticulum-associated degradation. *Hum Mol Genet*. 2006; 15: 189-99.
- 83) Fillimonenko M, Stuffers S, Raiborg C, et al. Functional multivesicular bodies are required for autophagic clearance of protein aggregates associated with neurodegenerative disease. *J Cell Biol*. 2007; 179: 485-500.
- 84) 新井哲明, 秋山治彦, 長谷川成人. FTLU および ALS に出現するユビキチン陽性封入体の主要構成成分としての TDP-43 の同定. *Dementia Japan*. 2007; 21: 89-103.
- 85) Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, et al. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol*. 2008; 63: 535-8.
- 86) Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2008; 319: 1668-72.
- 87) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63: 538-42.
- 88) Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet*. 2008; 40: 572-4.
- 89) Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 409-16.
- 90) Boeve BF. Links between frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007; 21: S31-8.

4. 臨床症状, 5. 検査, 6. 診断, 7. 治療とケア

- 91) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, et al. Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21: 74-80.
- 92) Stuss DT, Benson DF. The frontal lobes. New York: Raven Press; 1986.
- 93) Gregory C, Lough S, Stone V, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*. 2002; 125: 752-64.
- 94) Lough S, Kipps CM, Treise C, et al. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2006; 44: 950-8.
- 95) Spatz, H. Über die Bedeutung der basalen Rinde. Auf Grund von Beobachtungen bei Pickerscher Krankheit und bei gedeckten Hirnverletzungen. *Z Neur*. 1937; 158: 208-32.
- 96) 田邊敬貴. 語義失語・その人となり—器質性病変と性格の変容—. *神経心理*. 1992; 8: 34-42.

- 97) Tanabe H, Ikeda M, Komori K. Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration-based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10: 50-4.
- 98) Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: The "environmental dependency syndrome". *Ann Neurol*. 1986; 19: 335-43.
- 99) 森 悦朗. 前頭前野病変による行為障害・行動障害. *神経心理*. 1996; 12: 106-13.
- 100) Shimomura T, Mori E. Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Lancet*. 1998; 352: 623-4.
- 101) 山崎達二. Pick 病の臨床病理学的研究: とくに人格変化を中心として. *精神経誌*. 1966; 68: 891-908.
- 102) Tissot R, Constantinidis J, Richard J. *La Maladie de Pick*. Masson et Cie, Editeurs, Paris: 1975.
- 103) Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, et al. Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69: 178-86.
- 104) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al. The Stereotypy rating inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Research*. 2002; 110: 175-87.
- 105) Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, et al. Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology*. 1993; 43: 289-92.
- 106) Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et al. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 371-6.
- 107) 池田 学, 田邊敬貴, 堀野 敬, 他. Pick 病のケア—保たれている手続記憶を用いて—. *精神経誌*. 1995; 97: 179-92.
- 108) Schneider C. Über Pichsche Krankheit. *Mtschr Psychiat Neurol*. 1927; 65: 230-75.
- 109) Mayer-Gross W. Zur Symptomatologie organischer Hirnschädigungen. 1: Das Spieluhrsymptom. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1930; 92: 433-9.
- 110) Tissot R, Constantinidis J, Richard J. *La Maladie de Pick*. Masson et Cie, Editeurs, Paris: 1975.
- 111) 高橋克朗. 痴呆と常同・強迫行動 (Pick 病など). *神経心理*. 1991; 7: 19-26.
- 112) McGuire PK. The brain in obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 59: 457-9.
- 113) Tonkonogy JM, Smith TW, Barreira PJ. Obsessive-compulsive disorders in Pick's disease. *J Neuropsychiatry*. 1994; 6: 176-80.
- 114) Guiraud P. Analyse du symptome de stéréotypie. *Encéphale*. 1936; 31: 229-70.
- 115) 吉田哲雄, 松下正明, 長尾佳子, 他. 前頭葉型 Pick 病の 1 例—前頭葉症状群ならびに「立ち去り行動」と関連して—. *精神経誌*. 1981; 83: 129-46.
- 116) Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, et al. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007; 69: 1424-33.
- 117) Whitwell JL, Sampson EL, Loy CT, et al. VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage*. 2007; 35: 207-13.
- 118) 鹿島晴雄, 加藤元一郎, 田淵 肇. 前頭葉機能. In: 濱中淑彦, 倉知正佳, 編. *臨床精神医学講座 21 脳と行動*. 東京: 中山書店; 1999. p.185-201.
- 119) 森 悦朗. 前頭葉機能. In: 濱中淑彦, 倉知正佳, 編. *臨床精神医学講座 21 脳と行動*. 東京: 中山書店; 1999. p.307-18.
- 120) 田邊敬貴, 池田 学, 中川賀爾, 他. 語義失語と意味記憶障害. *失語症研究*. 1992; 12: 153-67.
- 121) 櫻井靖久. 緩徐進行性失語. *臨床科学*. 1992; 28: 713-22.
- 122) 松本秀夫, 松元寛仁. Alzheimer 病と Pick 病における脳波像の変遷とその病理学的背景 I. 脳波基礎波型の変遷と臨床経過. *神経進歩*. 1979; 23: 1219-29.
- 123) Kitagaki H, Mori E, Hirono N, et al. Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. *Am J Neuroradiol*. 1997; 18: 367-78.
- 124) Larsson EM, Englund E, Sjobeck M, et al. MRI with diffusion imaging post-mortem at 3.0T in a patient with frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17: 316-9.
- 125) 福原竜治, 銚石和彦, 池田 学, 他. 前頭側頭型痴呆の初期診断と Functional Imaging. *老年精神医学雑誌*. 2001; 12: 1131-5.

- 126) Nagao M, Sugawara Y, Ikeda M, et al. Heterogeneity of cerebral blood flow in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 162-8.
- 127) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration-A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51: 1546-54.
- 128) Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*. 2005; 57: 480-8.
- 129) 銚石和彦, 池田 学, 牧 徳彦, 他. 顕著な葉性萎縮を伴わない前頭側頭型痴呆の2例. *脳神経*. 1999; 51: 641-5.
- 130) 繁信和恵, 池田 学, 田邊敬貴. 老年期痴呆. In: 森 則夫, 桜庭 繁, 瀧川 薫, 編. 生物学的アプローチによる精神科ケア. 東京: 南江堂; 1999. p.159-74.
- 131) Ikeda M. Fronto-temporal dementia. In: Ritchie CW, Ames DJ, Masters CL, Cummings J, editors. *Therapeutic strategies in dementia*. Oxford: Clinical Publishing; 2007. p.287-99.
- 132) 池田 学, 今村 徹, 池尻義隆, 他. Pick 病患者の短期入院による在宅介護の支援. *精神誌*. 1996; 98: 822-9.
- 133) Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 212-6.
- 134) Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in FTLD patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17: 117-21.
- 135) Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: A randomized, controlled trial with Trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17: 355-9.

MRI上、脳幹部にring enhancementを呈した 急性型神経Behçet病の長期追跡剖検例

崎山 快夫 齋藤 尚大 齊藤 祐子
吉野 正俊 村山 繁雄

神経内科

Reprinted from NEUROLOGICAL MEDICINE

Vol. 68 No. 6 June 2008

科学評論社



MRI上, 脳幹部にring enhancementを呈した 急性型神経Behçet病の長期追跡剖検例*

崎山 快夫** 齋藤 尚大***¹⁾ 齋藤 祐子***
吉野 正俊*** 村山 繁雄**

Key Words: neuro-Behçet disease, acute type, autopsy, long-term follow-up, ring enhancement

はじめに

Behçet病における中枢神経病変は上矢状静脈血栓症など血管病変に起因するものと(約20%), 脳実質に起因するもの(約80%)とに大別され, 後者を狭義の神経Behçet病と呼ぶことが多い¹⁾. 神経Behçet病は, その臨床症状と経過により, 急性増悪と寛解の経過をとる急性型と, 進行性の経過をとる慢性進行型に大別することができる²⁾. われわれは, 神経Behçet病の急性期病巣として稀な脳幹部のring enhancementを認めた急性型神経Behçet病報告例³⁾を長期追跡し, 剖検を得たので報告する. また, 後の経過と合わせて総合的に評価するため, 既報告の内容と一部重複しているが, 詳細に再掲した.

症 例

患者: 2005年, 死亡時80歳, 男性.
主訴: 歩行障害.
家族歴: 特記事項はない.

生活歴: 喫煙歴は15本/日, 飲酒歴は機会飲酒.
既往歴: 1994年, 69歳時に胆石を指摘され内服加療.

現病歴: 1990年, 65歳頃から口腔内や舌に小潰瘍が頻発. 67歳頃から両下肢に有痛性の結節性紅斑様皮疹が頻発, 陰囊に潰瘍ができるようになった. 69歳時, 頭痛, 発熱をしばしば認めたが市販薬内服で経過を観察していた. 1995年, 70歳時に頭痛と歩行時のふらつきを認めるようになり, 歩行中に壁にぶつかったり, 転倒したりするようになった. また, 物静かな性格から大声で多弁となった. 1カ月後に構音障害も出現し, 近医より紹介され入院した.

入院時身体所見: 身長154cm, 体重51kg. 体温37.2℃, 脈拍60/分・整, 血圧120/68mmHg, 呼吸数14/分. 顔面に挫傷様皮疹, 舌左縁に径5mmの潰瘍, 上肢に毛囊炎, 両下肢に有痛性結節性紅斑を数個, 陰囊正中に痂皮を認めた. 針反応では, 膿疱は認めなかったが発赤が生じ, 皮膚の被刺激性の亢進が認められた.

* A case of neuro-Behçet disease presenting with ring enhancement in the pontine base by MR imaging. A long-term follow-up study with autopsy. (Accepted April 4, 2008).

** Yoshio SAKIYAMA, M.D. & Shigeo MURAYAMA, M.D., Ph.D.: 東京都老人総合研究所老年病ゲノム・ブレインバンク [〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2]; Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan.

*** Takahiro SAITO, M.D., Masatoshi YOSHINO, M.D. & **** Yuko SAITO, M.D., Ph.D.: 東京都老人医療センター神経内科, **** 剖検病理科; Departments of Neurology and **** Anatomical Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center, Tokyo, Japan.

¹⁾ 現 東京都立豊島病院神経科

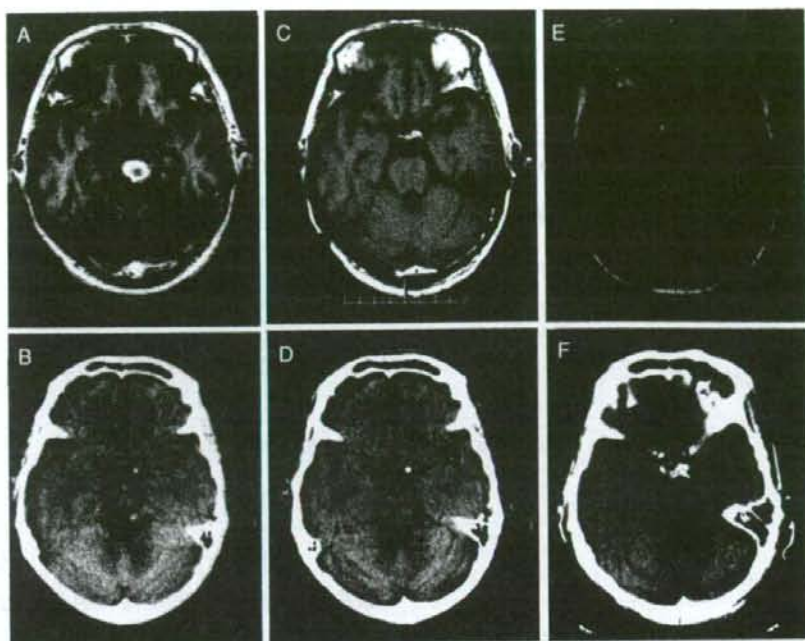


図1 本例の画像所見(上段:頭部MRI T1強調画像, AはGadolinium造影撮影, 下段:頭部単純CT. A, Bは既報告(百瀬ら³⁾より筆頭著者の許可を得て抜粋)
発症時の頭部MRI T1強調画像Gadolinium造影撮影(A)では, 橋底部にring enhancementを伴う病変を認める. 頭部CT(B)では, ring enhancementの中心に相当する部位に低吸収域を認め周囲に低吸収域を認めている. 神経Behçet病発症2年後のMRI(C), 4年後のCT(D)では, 発症時と比較して病巣は縮小している. 発症9年後の頭部単純MRI(E), CT(F)では, 明らかな萎縮の進行は認めない.

入院時神経学的所見:多幸的児戯的性格変化, 改訂型長谷川式簡易認知症スケール24/30, WAIS-R IQ 73点(VIQ 77, PIQ 74, 落ち着きがなく途中で眠ってしまう), 左視力低下(右1.0, 左0.2)があり, 眼底所見は左黄斑部下方血管の白線化と血管周囲の白鞘化を伴う変性を指摘され, 網脈絡炎の既往を示唆する所見であった. 右軽度不全麻痺を認め, 四肢深部腱反射, 下顎反射は亢進, 右Babinski徴候を認めた. 失調は明らかではなく, 軽度の右麻痺による歩行障害と考えられた.

検査所見:血液検査で, 白血球 $11,500/\text{mm}^3$ (正常値 $4,800\sim 7,500$), CRP $4.3\text{mg}/\text{dl}$ (正常値 0.3 以下), 血沈 $27\text{mm}/\text{時}$ (正常値 10 以下), 便潜血陽性. 脳脊髄液細胞数 $38/\text{mm}^3$ (L:N = $88.3:12.7$)(正常値 $0\sim 3$), 蛋白 $41.6\text{mg}/\text{dl}$ (正常値 $20\sim 45$), 糖 $53\text{mg}/\text{dl}$ (正常値 $50\sim 100$), IL-6 $119\text{pg}/\text{ml}$ (正常値 4.5 以下⁴⁾)のほか, 血算・生化学・検尿所見に異常を認めなかった. HLA-B51は陰性であった.

画像所見:初診時の画像所見では, MRI T1強

調造影画像で左橋底部にring enhancementを認め(図1-A), さらに左大脳脚に造影効果を認めた. T2強調画像では, 同レベルの橋は広範な高信号域を示し, 中央には低信号域が認められた. また, 左後頭葉にT1低信号, T2高信号域を認めたが, これは造影されなかった. 頭部単純CTでは左橋底部から視床にかけて内部に点状の高信号域を伴う低信号域が広がっていた(図1-B).

入院後経過:自然経過で症状が軽快し, MRIにおける造影効果も減弱し, 髄液細胞数も $8/\text{mm}^3$ と減少していたが, 1カ月後に神経症状, 粘膜皮膚所見の再増悪が認められ, 髄液細胞数も $810.6/\text{mm}^3$ (L:N = $67.6:74.3$)と再上昇を認めたため, 治療を開始した. ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン $1,000\text{mg}/\text{日}$ 3日間)の後, プレドニゾン $60\text{mg}/\text{日}$ 内服開始したところ, 臨床症状, 髄液所見の著明な改善を認めた. その後, プレドニゾン漸減し $20\text{mg}/\text{day}$ として多幸性や興奮性も軽快したため退院した.

退院後経過：退院後外来で経過観察され、軽度の口内炎を認めたが、神経症状に著変はなく、多幸的で児戯的な性格は退院時から著変を認めなかった。72歳時に胃癌を指摘され、噴門側胃切除術および胆嚢摘出術を施行された。このとき施行したMRI(図 1-C)では、T1強調画像で造影効果を認めた部位は大幅に縮小、左橋底部は萎縮を示したほか、新しい病変は認めなかった。退院後食事がのどにつかえるという訴えを繰り返し、術後吻合部狭窄を認め内視鏡的拡張術をしばしば入院で施行、73歳時に再食道空腸吻合術を施行した。この頃にプレドニゾロン漸減、中止となった。その後も神経症状に著変なく経過した。1999年、74歳時にCTを施行されている(図 1-D)が、萎縮の進行は認めなかった。2004年、79歳時に食欲低下で短期入院を繰り返し、頭部MRI(図 1-E)、CT(図 1-F)を施行されているが、急性期の所見は認めず、萎縮の進行も明らかではなかった。タバコを吸うため勝手に院外に出てしまうことを繰り返し、入院継続は困難であった。80歳時の2005年7月、るいそう、衰弱が著しく入院。対症療法に反応せず第24病

日に死亡した。ご遺族の同意を得て死後8時間で剖検。

全身病理所見：高度の器質化肺炎を認め、死因と考えられた。

神経病理所見：脳重1,095g。肉眼的に、左吻側橋底部背外側から正中にかけて線状の褐色沈着を伴う萎縮病巣を認めた(図 2)。この病変は連続して黒質網状層・大脳脚腹側・視床下部・淡蒼球内節に広がっており、左後頭極にも萎縮病巣を認めた。組織学的に、橋の病変は髄鞘が完全に消失しているかたちをとり、抗リン酸化ニューロフィラメント抗体(SMI31)免疫染色で軸索を、Klüver-Barrera染色で髄鞘を評価したところ、軸索よりも髄鞘の消失の方がより範囲が広く脱髄の要素をもつと考えられた(図 3)。また、辺縁が不鮮明であり二次性の脱髄所見と考えられた。この病変の中心部(図 4)では中心染色質融解を示す神経細胞を認め、周辺の血管周囲にはヘモジリン貪食マクロファージを多数認めた。リンパ球のカッピングを少数認め、これらは抗CD45RO(UCHL1)抗体陽性であった。リンパ球浸潤は髄膜、後根神経節や脳脊髄の小血管周囲

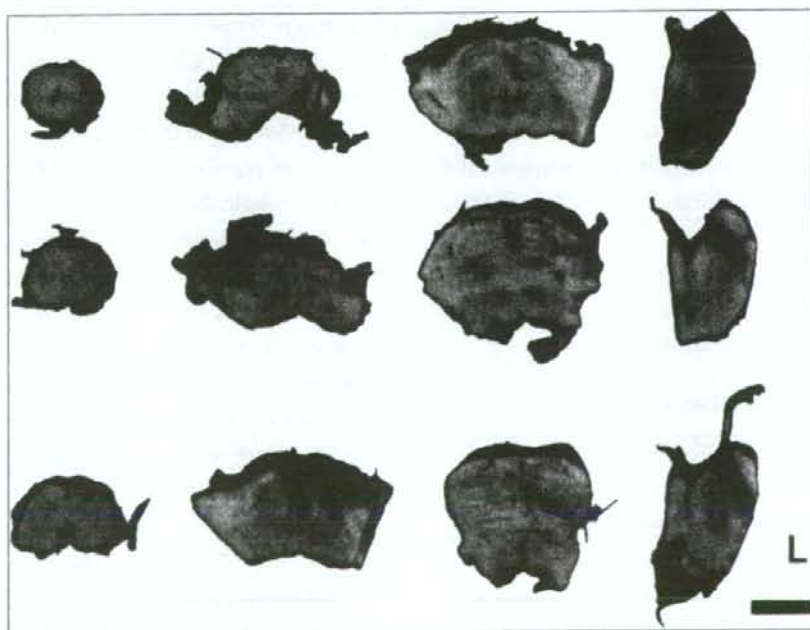


図 2 症例のホルマリン固定後脳幹軸状断

吻側橋底部正中から左にかけて線状の癭痕を認め、この病変は左黒質網状層・大脳脚腹側に続いている。

- 4) 広畑俊成. 神経ベーチェット症候群. *Brain Medical* 1991 ; 3 : 375-81.
- 5) Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990 ; 335 : 1078-80.
- 6) 稲葉午朗, 岸 いずみ. 神経ベーチェット病. *最新医学* 1988 ; 43 : 321-8.
- 7) Phillips DL, Scott JS. Recurrent genital and oral ulceration with associated eye lesions ; Behçet's syndrome. *Lancet* 1955 ; 268 : 366-71.
- 8) Pallis CA, Fudge BJ. The neurological complications of Behçet's syndrome. *A M A* 1956 ; 75 : 1-14.
- 9) Wadia N, Williams E. Behçet's syndrome with neurological complications. *Brain* 1957 ; 80 : 59-71.
- 10) 田中 健, 浅野昭一. 中枢神経症状を伴うBehçet氏症候群, いわゆるneuro-Behçet's syndromeの2例及びその文献的考察. *神経進歩* 1960 ; 4 : 184.
- 11) 池田久男, 石野博志, 岡本 繁, ほか. Behçet病の中枢神経症候—とくにその精神症状の特徴について—. *精神医学* 1975 ; 17 : 1295-305.
- 12) 稲葉午朗, 青山順子, 清水 保. Neuro-Behçet症候群. *神経進歩* 1980 ; 24 : 119-29.
- 13) 広畑俊成. 膠原病における中枢神経病変. *日本臨牀* 1999 ; 57 : 159-62.
- 14) 調 輝男. 神経ベーチェット症候群. *臨床神経病理*. 改訂3版. 京都 : 金芳堂 ; 1992. p. 96
- 15) Imoto H, Nishizaki T, Nogami K, et al. Neuro-Behçet's disease manifesting as a neoplasm-like lesion—case report. *Neurol Med Chi (Tokyo)* 2002 ; 42 : 406-9.
- 16) Matsuo K, Yamada K, Nakajima K, et al. Neuro-Behçet disease mimicking brain tumor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005 ; 26 : 650-3.

< Abstract >

A case of neuro Behçet disease presenting with ring enhancement in the pontine base by MR imaging. A long-term follow-up study with autopsy.

by

Yoshio SAKIYAMA, M.D., *Takahiro SAITO, M.D.,
*Masatoshi YOSHINO, M.D., **Yuko SAITO, M.D.,
Ph.D. & Shigeo MURAYAMA, M.D., Ph.D.

from

Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Itabashi, Tokyo 173-0015, Japan, and Departments of *Neurology and **Anatomical Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center, Tokyo, Japan.

We report an autopsy case of acute neuro-Behçet disease in remission after long-term follow up. At the age of 65 years, the patient first presented with multiple aphthous ulcers in the mouth and painful erythema nodosum on the legs. At the age of 70, he was admitted because of headache, character change and gait disturbance. He had a bruise-like rash on the face, folliculitis on the arms, and old ulcers on the scrotum, in addition to painful erythema nodosum on the legs. Neurological examination disclosed euphoric and childish character with right hemiparesis. MRI showed ring enhancement in the left pontine base. Pleocytosis and elevated IL6 level were detected in the cerebrospinal fluid. He showed a good response to high-dose prednisolone therapy. He had not experienced overt relapse until he died of aspiration pneumonia at the age of 80. The autopsy was performed with a postmortem interval of 8 hours. The brain weighed 1086g before fixation. Macroscopically, multiple brownish atrophic lesions involved the left base of the pons, midbrain, hypothalamus, internal segment of globus pallidus and occipital cortex. Histologically, the lesions presented with rarefaction of the tissue with peripheral demyelination, and central deposition of hemosiderin, but there was little lymphocytic cuffing around the small vessels. Rare and sparse lymphocytic cuffing around small vessels suggested that this case maintained remission after single acute attack and was clearly different from chronic progressive subtype of neuro Behçet disease. Our study confirmed previous speculation (Momose et.al. 1994) that the ring enhancement in MR imaging at the onset reflected focal inflammatory changes accompanying internal venous-type hemorrhage. To our knowledge, this is the first autopsy case representing the remission stage of acute neuro-Behçet disease.

神経系における全身性（自己免疫）疾患の画像診断

徳丸阿耶 齊藤祐子 村山繁雄

金原出版

神経系における全身性（自己免疫）疾患の画像診断

徳丸阿耶*1 齊藤祐子*2,3 村山繁雄*3

■ はじめに

免疫系の基本的役割は、外界から侵入する異物を認識し攻撃することで自らを守ることにある。この免疫機構が破綻し、自己の細胞や組織のもつ抗原に対して自己抗体を作り出すことで惹起される病気が、自己免疫疾患である。全身を侵し、その臨床症状も多彩であり、多くの疾患群で中枢神経系にも病変が及ぶ。中枢神経系を侵すか否かは、予後や QOL に多大な影響を与える因子となり、その正確な評価は臨床的に重要である。

画像診断は、病態把握に有用であるが、「この所見があれば、この疾患」というようなシンプルな図式で診断に至る事は、なかなか難しい。むしろ、画像に表れる病変が、多彩かつ非特異的であることを十分に認識し、性別、年齢にはじまる患者の付帯情報にも目を向ける必要がある。病因論との関連を探りながら、画像所見を読み解くことは重要であるが、一方で画像診断の視座は、患者の病態を時相に応じて、より密接に描出しようものとしての位置を堅持する必要がある。サルコイドーシス、ANCA 関連血管炎などでは、脳実質病変に加え、髄膜病変を合併する率が高いし、脳神経に及ぶ場合もある。神経ベーチェット病などでは病変の局在が脳底部に多い。中耳、副鼻腔の肉芽腫性炎症病変が把握できれば Wegener 肉芽腫

症を積極的に示唆することが可能であろう。画像のみが、責任病巣を視覚化することが可能であることの意義は大きく、所見をひとつひとつ積み重ねながら統合し、さらに正しく臨床情報を咀嚼し、診断への道筋を明確にすることが日々の目標である。

なお、本稿は、第 43 回日本医学放射線学会秋季大会 refresher course に基づくものである。

① 神経ベーチェット病

ベーチェット病は、トルコの皮膚科医 Behçet によって提唱された、多臓器を侵す原因不明の難治性血管炎である。口腔粘膜のアフタ性潰瘍、ぶどう膜炎、陰部潰瘍を三徴とする。中東、地中海、日本に患者が多く、silk road disease とも称される。男性優位とされてきたが、眼症状を除き最近では性差はなくなりつつある。

【神経ベーチェット病の臨床】

1) 眼症状の先行：神経、血管、腸管ベーチェットの 90～95% は数年後の遅発症状である

神経ベーチェット病は眼症状が先行するものがほとんどであるが、5%程度に眼症状先行が確認できない例も報告されている。全体の 5～10%程度に、眼症状から数年を経て、神経症状が出現する。神経ベーチェットは遅発病変のひとつで、血管、腸管症状も多

*1 A. M. Tokumaru 東京都老人医療センター 放射線科 *2 Y. Saito 同 剖検病理 *3 S. Murayama 東京都老人総合研究所 神経病理、ブレインバンク
〔索引用語：自己免疫疾患〕

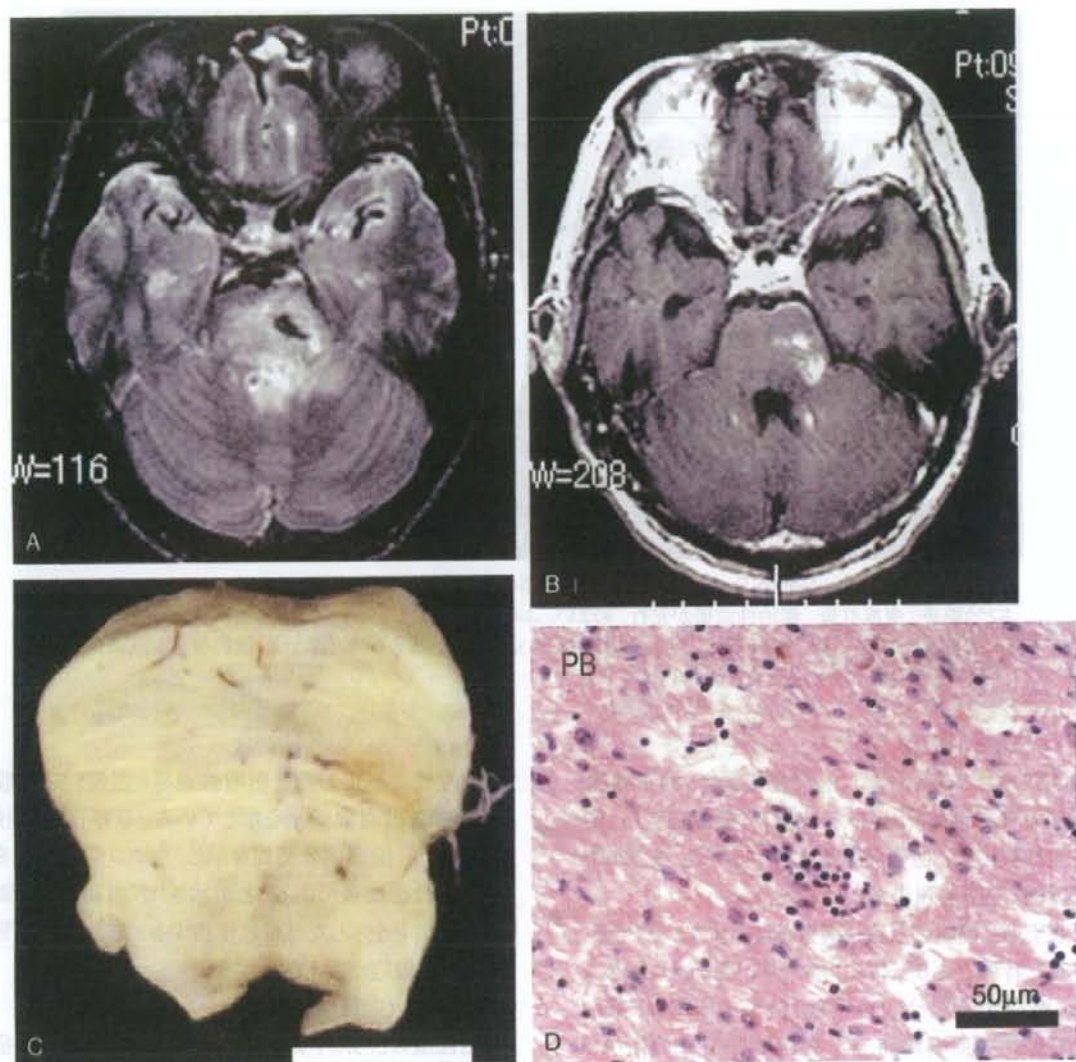


図1 60代, 男性 神経ベーチェット病

眼症状から6年後, 歩行障害増悪時のMRI。A T2強調像 橋底部左側に低信号が認められ, 出血が疑われる。橋から左中小脳脚にかけて腫脹を伴う高信号が生じ, 第4脳室を圧排している。B 造影後T1強調像 造影後, 橋底部から中小脳脚に不整の造影増強効果が認められ, また脳幹表層髄膜造影増強効果も疑われる。C 9年後剖検 橋のマクロ像 D 同部HE染色 9年後の剖検を得, マクロ像で橋は萎縮, 出血(茶色部)後が示され, 同部実質には炎症細胞の集簇が認められた。

くはこの時期に発症する。男女比は, 1:1, 3:1と報告によって異なっている。

2) 急性型と慢性(進行)型:神経ベーチェットには, 急性型と慢性(進行)型がある。

(1) 急性型

急性型では, ステロイド大量療法が奏効する場合

が知られている。また, 原病の治療薬としてのシクロスポリン誘発例があることは把握しておく必要がある。病因はいまだ闇のなかであるが, HLA-B51陽性が多く, 特に後述する慢性進行型での高率が示されている。このほか, 感染, 免疫活性, 血管内膜の機能不全, 活性酸素など多くの要因が考慮されているが, 病理

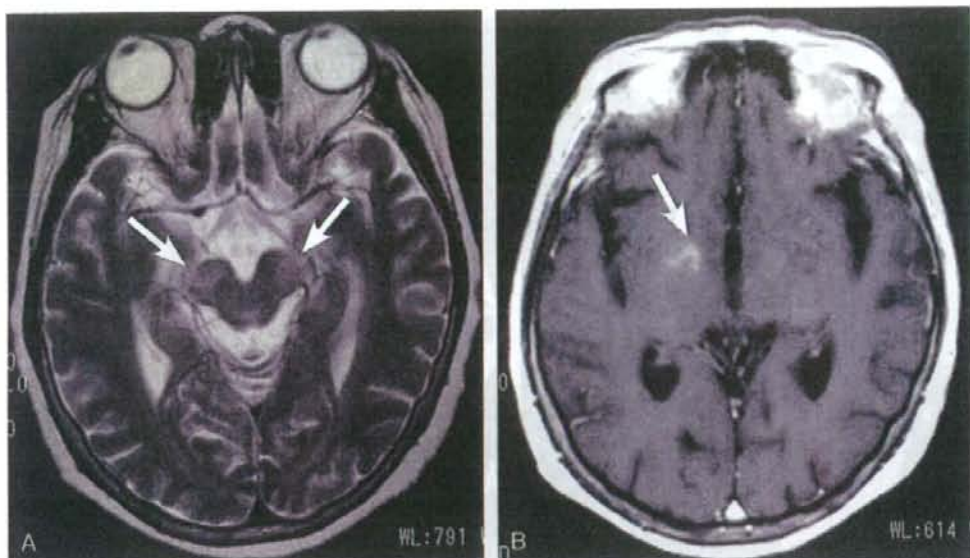


図2 60代, 女性 Neuro-Sweet 病疑い HLA-B54 陽性例
ぶどう膜炎, 皮膚紅斑, 難治性潰瘍が先行, めまい, ふらつきを生じている。A T2 強調像 B 造影後 T1 強調像 両側中脳, 視床下部に T2 強調像で淡い高信号が認められ (A →), 造影後 T1 強調像で一部に造影増強効果が捉えられる (B →)。

学的基本は, perivasculitis である^{1) 2)}。細小動脈, 毛細血管, 小静脈周囲のリンパ球, 形質細胞などの炎症細胞浸潤, 血管周囲軟化果がみられ, また小静脈周囲が主との報告が多い

脳実質, 髄膜の双方に病巣を見出すことができる。局在に特徴があり, 間脳中脳境界, 脳幹, 基底核などに好発する³⁾。Koçerらは, 間脳中脳境界, 橋では静脈系の側副路発達が不良のため, この領域での病巣出現が多くなることを示している⁴⁾。病期, 病勢によって MRI での所見は異なるが, 好発部位に T2 強調像で高信号強度, 急性期にはしばしば造影増強効果を伴う。拡散強調では, 見かけの拡散係数 (ADC) は上昇し, 病変の高信号は可逆性のことがあり, 小静脈うっ滞による血管性浮腫が考慮されている。静脈閉塞あるいは周囲炎による浮腫, 梗塞のほか, 血管 (周囲) 炎, 出血, 髄膜脳炎, 静脈洞閉塞, 脳圧亢進, 視神経炎などの報告がある。

図1は, 60代男性, 眼症状の先行が6年前に確認されている神経パーチエット例である。歩行障害増悪時の MRI, T2 強調像では, 橋底部左側に低信号, 周囲に腫脹を伴う高信号が生じ, 中脳, 視床下部, 内包にまで及んでいた。造影後 T1 強調像では, 橋

底部左側に不正形の造影増強効果, 左優位に橋腹側髄膜造影増強効果を示している。9年後の剖検所見では, 橋底部は萎縮を示し, マクロ像で茶色を示す部は出血後であることが示され, 当初 T2 強調像で低信号を示した部位に相当する。また同部実質には炎症細胞が捉えられた。

(2) 慢性 (進行) 型

急性型のさらに半数程度ではないかとされるが, 症例の正確な把握がまず必要である。急性型の発作を一度持っている方に多く, 年単位での進行を示す。ステロイドが奏効せず, MTX が奏効する治療上の差異がある点, 重要と考えられる。神経パーチエット病全体では半数程度に過ぎない HLA-B51 陽性例が, 格段に多い可能性があり, 髄液中の IL-6 がメルクマールとなる。細胞数や蛋白が正常症例においても IL-6 は敏感である⁵⁾。

慢性 (進行) 型としての画像の報告は少なく, 病態との関係などこれからの課題だが, 明らかな信号異常の指摘のないまま脳幹部の萎縮が進行する例があることが知られている。

3) 鑑別診断

鑑別診断としては, Neuro-Sweet 病, Neuro-

sardoidosis, 悪性リンパ腫, 原田病, そのほかの血管炎, 多発性硬化症が挙げられる。眼症状先行が高率であり, また皮膚所見などの特徴を有しているため, 臨床的情報は鑑別に非常に重要である。Neuro-Sweet 病は, 神経ベーチェット病と, 臨床, 画像は酷似する。ステロイド療法が著効を示すなど, 臨床的予後に差異がある可能性が示唆され, 鑑別が重要である。皮膚生検で neurophilic dermatosis を証明することで鑑別がなされ, また神経ベーチェットではまれとされる HLA-B54 が高率に検出される⁶⁾。原田病は, 日本, アジアではベーチェット病に次いで頻度の高いぶどう膜炎を伴う疾患である。色素細胞に対して免疫反応が起こることが原因と考えられており, 眼だけでなく色素細胞のある脳, 皮膚, 内耳などの組織もおかされ, ぶどう膜, 髄膜炎症候群と呼ばれることもある。

図2は, 60代女性, ぶどう膜炎, 皮膚紅斑, 難治性潰瘍が先行, めまい, ふらつきを生じ, MRI が施行された。両側中脳, 視床下部に T2 強調像で淡い高信号が認められ, 造影後 T1 強調像で一部に造影増強効果が捉えられる。臨床経過, 画像所見とも神経ベーチェットと酷似しているが, 患者は HLA-B54 陽性であり, neuro-Sweet 病の鑑別が必要である。

② 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)

SLE は膠原病の代表的疾患で, 5~6人/10万人 (1980~1992 cohort study) にみられる。最近では, Milder form の増加が示唆されており, 軽症段階での診断と治療が予後改善のチャンスを広げる可能性が出てきている。男女比は 1:9 と圧倒的に女性, 特に若年者に多い。再発緩解を繰り返し全身臓器を侵しうる疾患で, 画像診断に際しても臨床症状の確認は大切である。顔面の蝶形紅斑などの皮膚症状, 関節炎, 心臓, 腎臓などを侵す。予後, QOL 向上に中枢神経障害の把握とコントロールは最重要事項の一つである

病因ははまだ定まっていない。抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 Ro, 抗 La, 抗 RNP, NMDAR, 抗リン脂質抗体などの関連が示され, アポトーシスの不備, サイトカインの関与, T-cell receptor の機能不

全, 補体活性化による白血球塞栓などについての記載があるが, 複合的な免疫異常に基づく多彩な病態に, Chromosome 1, 1q23-24 の関与, 環境要因として紫外線, crystalline silica, EB ウイルス感染など, さまざまな要因が複合的に絡み合って発症するものと考えられている^{7) 8)}。HRT (ホルモン補充療法), pill は病勢に影響しないという報告もあるが, 一方血栓形成のリスクは抗リン脂質抗体の有無にかかわらず上昇し, 妊娠での病勢増悪の報告がある。中枢神経系の障害については Lupus antibodies が DNA, NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor と反応して障害をきたすとの報告もある。

1) 抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome)

SLE 患者における血栓性病態に, 抗カルジオリピン抗体や lupus anticoagulant などの抗リン脂質抗体が密接に関連している事が明らかになり, 抗リン脂質抗体症候群という新たな疾患概念が確立された。crossroads of autoimmunity and atherosclerosis ともいえる病態で, 中枢神経系の動脈血栓症のほかには心臓弁疾患を含む心大血管系の異常, 肺高血圧, 習慣性流産などを呈する⁹⁾。膠原病, 特に SLE に合併する機会が多いが, 既知の膠原病や明らかな基礎疾患を有さない primary antiphospholipid antibody syndrome の報告も若年群を中心に認められる。

2) SLE の画像所見: 多彩としか言いようがない, 多彩であることが特徴ともいえる

2007 年の Lancet で SLE の画像診断について, 「Imaging studies have been disappointing, 画像診断は期待を裏切り続けている」との記載があり, 画像は CNS lupus 診断に役立たないともとれる厳しい指摘がなされている¹⁰⁾。しかしながら, SLE の病態は基礎の病理も多岐にわたり, 画像所見は個々例に忠実に多彩な病像を呈しているのであって, そのことがどうして Lancet 論文の著者らを嘆かせているのか, いささか腑に落ちない。抗リン脂質抗体がどのように脳内で病巣に関与するかをミクロの目で可視化することは, 通常スクリーニングでは難しく, 画像が評価すべきものでもない。むしろ, 臨床の実際の場面ごとに, 脳内に何が起きているのかを客観的に示すことこそが, 画像診断の優れた点であり, 個々例において真

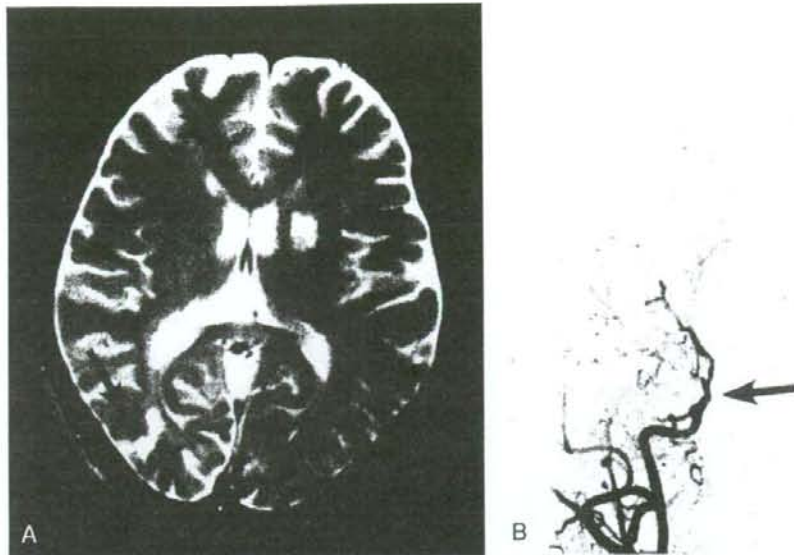


図3 30代, 女性 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE症例

A T2強調像 B 内頸動脈造影正面像 右前頭葉, 頭頂葉などでは皮質下に低信号を示す出血を混ざる病巣が複数認められる(A→)。右内頸動脈造影正面像では, 右中大脳動脈, 前大脳動脈分岐での壁不整, 高度狭窄が認められる(B→)。

撃に実践することが日常臨床の上では必要と思われる^{11) 12)}。比較的若年の女性で梗塞, 出血, 血管炎疑い, 白質病変をみたら考慮は必要だろうし, 血管閉塞, 狭窄, 梗塞所見が明らかな場合には, 抗リン脂質抗体症候群合併をチェックする必要がある。また, 治療(ステロイドなど)が修飾する免疫抑制に伴う病態も見逃すことがないように考慮すべきだろう¹³⁾。

血管周囲への炎症細胞浸潤, 血管壁障害などに基づく病巣は, 小梗塞, 小出血, 血管周囲炎, それに基づく血栓形成などを生じる。白質にみられる血管周囲炎を示唆する病巣はT2強調像, FLAIRで高信号を示す斑状病巣としての報告が多い。病巣はときに造影増強効果を示すが, その際血管周囲や髄膜造影増強効果を伴うことがあり, 病態を考慮する上でヒントとなる。また, 白質脳症や, 横断性脊髄炎, 無菌性髄膜炎などの報告がある。抗リン脂質抗体症候群合併例では, 血栓症を頻繁にきたすことが知られている。通常SLEで侵される血管の大きさは毛細管レベルから中小血管レベルとされているが, 抗リン脂質抗体症候群では, 大血管での閉塞をきたす例もあり留意を要する。

図3は, 30代女性, 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE症例である。T2強調横断画像では深部白質, 皮質下白質に複数の高信号強度が認められ, 右前頭葉, 頭頂葉などでは皮質下に低信号を示す出血を混ざる病巣が複数認められる。右内頸動脈造影正面像では, 右中大脳動脈, 前大脳動脈分岐での壁不整, 高度狭窄が認められる。

図4は, 30代女性, 抗リン脂質抗体症候群を伴うSLE。右側頭葉皮質下にT2強調像で不均一な低信号が認められ, 周囲に浮腫を伴う。皮質下出血を示している。

図5は20代女性, ふらつき, 複視を主訴とするSLE例。橋被蓋, 橋底部右側にT2強調像で淡い高信号が生じている。MRAで評価できる範囲での血管狭窄などは, この時点では特定できなかった。

図6は, 50代女性SLE。頭痛, 嘔吐, 治療抵抗性の皮疹がある。MRI T2強調像で左視床に不均一な低信号を有する不整形病巣が認められ, 造影後T1強調像で多結節状の造影増強効果を伴い深在性真菌症であった。SLEに対してステロイドの長期使用があり, 日和見感染の可能性がある。長期に