

症例(77.3%)、無症候性脊髄空洞症:160症例(22.7%)であった(図2)。診断年次の分布においては5年以内に報告された症例の割合が多かった(図3)。調査時平均年齢±SD:38.0±23.5歳、診断時平均年齢±SD:32.7±23.4歳であった(図4)。調査時年齢では20歳未満と60歳代の二峰性の分布を認めた。空洞成因はキアリI型奇形が340症例(48.3%)と最も多く、次いで特発性が111例(15.8%)であった(図5)。空洞分布では頸髄、胸髄、腰仙髄の複数にまたがるものが最も多かった。

図1. 報告症例数の男女比

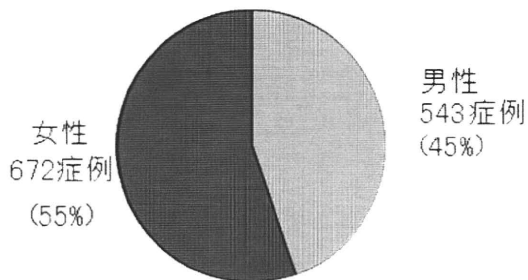


図2. 症候の有無

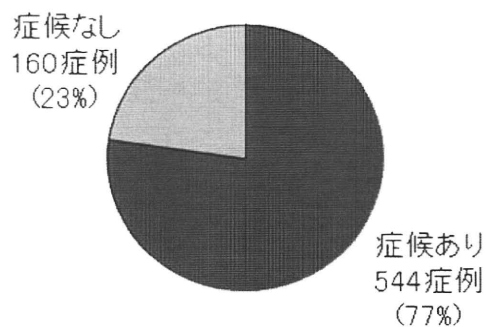


図3. 診断年次分布

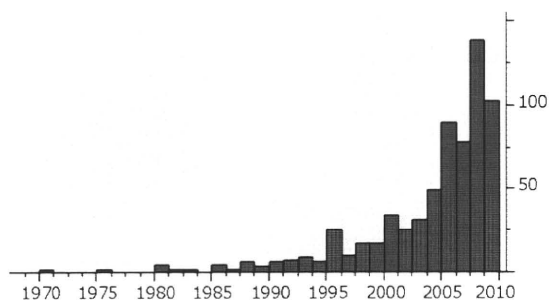
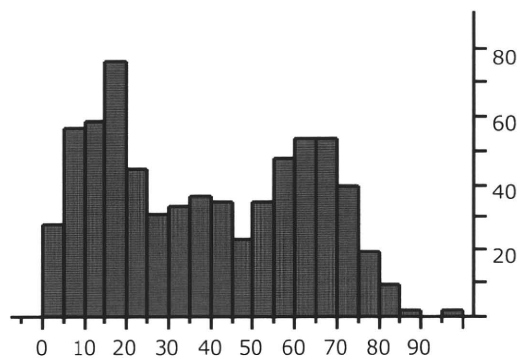


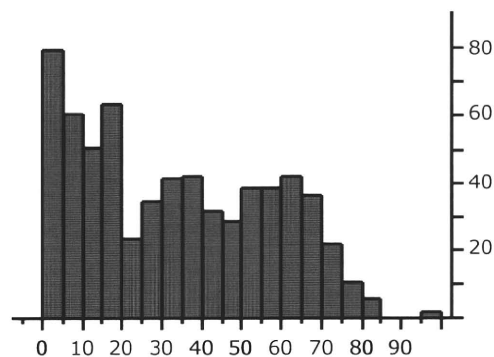
図4. 年齢分布

A. 調査時年齢



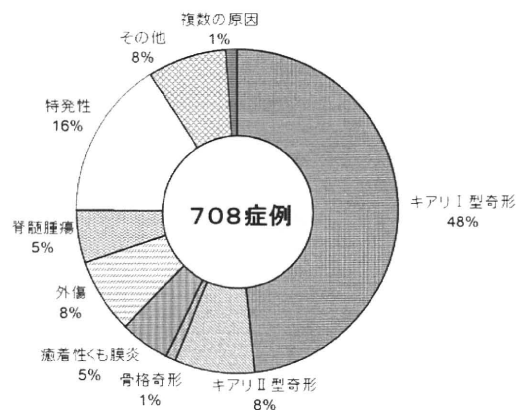
平均年齢±SD:38.0±23.5歳

B. 診断時年齢



平均年齢±SD:32.7±23.4歳

図5. 空洞成因頻度



D. 考察

今回の第二次全国調査により本邦の脊髄空洞症の疫学的側面が明らかとなった。第二次調査では無症候性脊髄空洞症が 23%、特発性脊髄空洞症が 16%を占め、本邦における MRI の普及が診断に寄与している可能性が考えられた。年齢分布においては、20 歳未満と 60 歳代の二峰性分布が認められた。特に診断時年齢においては 20 歳未満が多く認められており、空洞成因分布にて最も頻度が高いキアリ I 型奇形と併せて小児期に診断されていることが推察された。

今回の全国疫学調査では調査方法の特性から、報告された患者は定期通院している患者が中心となっている。診断されても定期通院していない潜在患者は本調査では評価できていない。診断年次分布においても 5 年以内に診断された症例が多くを占めており、MRI の普及を考慮したとしても通院を中断した症例が一定数存在していることが示唆される。また、定期通院していない症例は定期通院している症例に比べ、症状が軽い可能性も考えられるため、今回の第二次全国調査の結果は定期通院している患者の疫学的側面を反映しているものとして取り扱われるべきである。

E. 結論

今回の調査により本邦において脊髄空洞症にて定期通院している患者の疫学的側面が明らかとなった。MRI の普及が早期診断に寄与していると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当無し
2. 学会発表
該当無し

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

パーキンソン病における問題症状の調査研究

研究分担者 山本光利¹⁾

研究協力者 影山靖彦¹⁾

1) 香川県立中央病院 神経内科

研究要旨

パーキンソン病の非運動症状は患者家族の QOL を低下させることが認識されだした。3 年間で、1) 幻覚妄想の頻度(実態)、2) ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症の実態、3) 口腔内疼痛の実態を調査し、疼痛に関してはドパの治療を行った。ドパ有効例があり治療の工夫が必要である。心臓弁膜症に関してはカベルゴリンの規制用量は不適切で過量であると結論した。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) の非運動症状の実態調査

- 1) 心臓弁膜症の発生頻度調査
- 2) 幻覚の頻度と危険因子の研究
- 3) 口腔内疼痛の頻度と治療の検討

B. 研究方法

外来通院患者を対象とした非運動症状(幻覚妄想、口腔内疼痛)の聞き取り調査と、心エコー検査の実施(心弁膜症)

(倫理面への配慮)

IRB の承認済み

C. 研究結果

1) 幻覚妄想の頻度に関する研究

幻視が最も高頻度であり 100%の患者において修験歴があったが常に出現してはいなかった(表 1)。高齢者により高頻度に出現したが、今回の検討例ではミニメンタルステート検査の結果とは相関はなかった。

表 1 日本における幻覚妄想の頻度比較

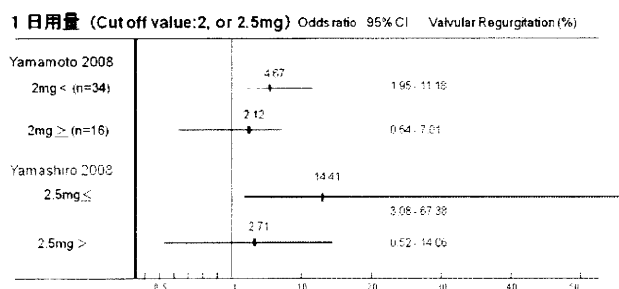
	山本	和田
幻覚の頻度	23%	34.1%
幻視	100%	92.9%
幻聴	1.6%	2.4%
体感幻覚	-	4.9%
嫉妬妄想	3.3%	-

2) アゴニストと心臓弁膜症

麦角系アゴニストで心エコー検査の結果を 2006 年に報告して、カベルゴリン治療患者では弁逆流頻度は欧米との差はなく、約 40%に弁逆流があることを指摘したが、症例数が 16 例と少なかったため今回 40 例に症例数を増やして検討した。

結果：麦角系アゴニストのうちカベルゴリンは弁逆流の頻度が高く現行の規制による最高使用量でも弁逆流の頻度が有意に高く、用量が高いほど頻度は高かった(図 1)。1 日用量 2mg をカットオフ値にすると 2mg 以上の高用量では優位に弁逆流頻度増加リスクが高まった(図 1)。

Odds ratios and (95% CIs) for Daily Dose of Cabergoline



3) 口腔内疼痛の頻度

口腔内疼痛の原因は他種類であるが PD 患者においても出現するとの報告がある。まず頻度調査を行った。当科通院中患者で連続した 100 名において口腔内疼痛を有する患者の頻度を調べた結果、4 名が疼痛を有していた。

治療の試み

患者に対しては同意の下にドパの点滴を行った。2 名は改善反応を示したが、他の 2 名では効果はなかった。口腔内疼痛の原因は種々であるがドパ関連の疼痛があることは適切な治療が必要と示唆される。

D. 考察

PD の非運動症状は多彩であり、気づかれにくい。幻視は高頻度であり症状の定期的な聴取は必要である。心弁膜症はドパミンアゴニストの中でもカベルゴリンは心弁膜逆流頻度が高く、我が働位の規制容量でも安全性は十分に確保できないことを認識しなければならない。重大な副作用として注意が必要である。口腔内疼痛も注目されていないが、ドパの有効例もあり症状発現に対して注意を払うべきである。

いずれの症状に対しても早期発見早期治療で患者の QOL を改善に寄与できると考えられた。

E. 結論

- 1) 幻覚：幻視が高頻度であり、症状の進行に注意が必要であるし、嫉妬妄想は家庭内での問題となるので早期発見早期治療が重要となる。自覚のある幻視は治療に必要なはないが注意深い経過観察が必要である。
- 2) 心弁膜症：カベルゴリンの現在の規制用量は安全でないと警告できる。
- 3) 口腔内疼痛：頻度は希であるが初発症状として出現しうることを認識すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

山本光利. パーキンソン病におけるジストニア.
CLIN NEUROSCIENCE 2010 ; 28 : 785-787

2. 学会発表

Yamamoto M. Identification and treatment of anhedonia in Parkinson's disease
第 7 回 MDPD2010 学会, バルセロナ、2010 年 12 月 12 日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

鳥取県米子市における進行性核上性麻痺 (PSP) の疫学的検討

研究分担者 中島健二

研究協力者 瀧川洋史, 野村哲志, 安井建一, 北山通朗, 和田健二, 渡辺保裕, 古和久典

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野

研究要旨

進行性核上性麻痺 (PSP) は、認知症、パーキンソニズムを呈する神経変性疾患である。パーキンソン病に類似した臨床経過を示す PSP-parkinsonism などの臨床亜型の存在も知られている。われわれは、1999 年に鳥取県米子市における PSP の有病率調査を報告したが、再調査を行った。医療機関における聞き取り調査、施設入所者に対するアンケート調査を施行し、神経内科医の診察、画像検査によって診断した。PSP の有病率は、10 万人あたり 11.40 人であり、前回調査 (10 万人あたり 5.82 人) に比較して増加していた。有病率の増加は、高齢化も要因のひとつとして考えられた。PSP 臨床亜型の頻度も含めたさらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

中年以後に認知症、パーキンソニズムを呈する PSP の有病率に関する疫学的検討は少ない。われわれは、1999 年に鳥取県米子市における PSP の有病率調査を実施し、報告したが、再調査を行った。

B. 研究方法

2009 年、2010 年の 2 年間にわたり疫学調査を行い、有病率を検討した。

1) 診断

NINDS の診断基準に従って、診断を行い、probable PSP, possible PSP について疫学的な検討を行った。臨床亜型については、Williams らの分類に従った。

a) Richardson's syndrome (RS)

垂直性眼球運動障害、1 年以内の易転倒性を伴う著しい姿勢反射障害を認める。

b) pure akinesia gait freezing (PAGF)

振戦や筋強剛を伴わず、歩行あるいは発語の freezing にて発症し、L-dopa 反応性は乏しい。発症後 5 年は認知症、眼球運動障害を認めない。

c) PSP-parkinsonism (PSP-P)

非対称性発症、振戦、L-dopa 反応性を呈し、病初期にはパーキンソン病との鑑別が困難である。

2) 診療中の PSP 患者調査

鳥取県米子市および境港市の医療機関 10 施設を対象に、診療中の PSP 患者の有無について聞き取り調査を行った。

3) 未診断の PSP 患者調査

a) アンケートによる一次調査

鳥取県米子市の特別養護老人ホーム、介護老人保健施設、グループホーム、ケアハウス、有料老人ホームなどの入所者 (2009 年: 計 49 施設, 2195 人, 2010 年: 計 53 施設, 2375 人) を対象にアンケート調査を行い、未診断の歩行障害、易転倒性を有する患者を抽出した。

b) 診察・画像検査による二次調査

一次調査によって抽出された患者について、神経内科医が直接訪問、診察し、更に画像検査などを施行して診断を確定した。

4) 有病率の算定

鳥取県米子市における2009年10月1日現在の人口(149,095人;男性70,909人,女性78,156人)により有病率を算出した。

前回調査時(1999年4月1日)の鳥取県米子市の人口を基準集団として年齢性別調整有病率を算定し、前回調査時との比較検討を行った。

全国における2009年10月1日現在の人口を基準人集団として、全国人口における年齢性別調整有病率を算定した。

5) 倫理面への配慮

個人情報保護の保護、臨床研究に関しては、鳥取大学医学部倫理委員会に諮り承認された。

C.研究結果

1) PSP 症例数

米子市の住民票をもつ新規に診断された4人(女性3人)を含めて、男性8人(probable 7人, possible 1人),女性9人(probable 9人)の計17人がPSPと診断された(平均年齢78.3±6.4歳)。臨床亜型別では、Richardson's syndrome 12人(男性3人), pure akinesia with gait freezing 2人(男性2人), PSP-parkinsonism 2人(男性2人), 分類不能1人であった(表1)。

表 1.

臨床病型	症例数 (M:F)	年齢 平均±SD (歳)	発症年齢 平均±SD (歳)	罹病期間 平均±SD (年)
RS	12(3:9)	78.5±7.5	74.3±7.0	4.3±3.4
PAGF	2(2:0)	76.0±1.4	65.0±8.5	9.0±4.2
PSP-P	2(2:0)	80.5±0.7	70.5±0.7	10.0±0.0
分類不能 (possible PSP)	1(1:0)	76	73	4
合計	17(8:9)	78.3±6.4	72.7±6.9	5.4±3.8

RS: Richardson's syndrome
 PAGF: pure akinesia with gait freezing
 PSP-P: PSP-parkinsonism

2) PSP 有病率

鳥取県米子市におけるPSPの有病率は、男性が10万人あたり11.28人,女性が10万人あたり11.52人,男女あわせて10万人あたり11.40人であった。前回調査時を基準集団とした年齢性別調整有病率は、男性6.94人,女性7.99人,男女あわせて7.78人であった。2009年10月1日の全国人口を基準集団とした年齢性別調整有病率は、男性11.13人,女性10.46人,男女あわせて10.65人であり、全国の推定患者数は、男性6,914人,女性6,838人,男女あわせて13,752人であった(表2)。

表 2.

	性別	有病率 (per 100,000)	95% CI
粗有病率	男性	11.28	5.72-22.26
2009年10月米子	女性	11.52	6.06-21.89
	合計	11.40	7.12-18.26
	粗有病率	男性	9.14
1999年4月前回調査	女性	2.75	-1.08-6.65
	合計	5.82	1.78-9.86
	年齢性別調整有病率	男性	6.94
基準集団: 1999年4月米子	女性	7.99	3.60-17.73
	合計	7.78	4.31-14.04
	年齢性別調整有病率	男性	11.13
基準集団: 2009年10月全国	女性	10.46	10.21-10.71
	合計	10.65	10.47-10.82

3) RS 有病率

PSPの臨床亜型のひとつであるRSに限定した有病率は、男性が10万人あたり4.23人,女性が10万人あたり11.52人,男女あわせて10万人あたり8.05人であり、前回調査時を基準集団とした年齢性別調整有病率は、男性2.71人,女性7.99人,男女あわせて5.51人であった(表3)。

表 3.

	性別	有病率 per 100,000)	95% CI
粗有病率	男性	4.23	1.44・12.44
2009年10月米子	女性	11.52	6.06・21.89
	合計	8.05	4.60・14.07
粗有病率	男性	9.14	1.82・16.47
1999年4月前回調査	女性	2.75	1.08・6.65
	合計	5.82	1.78・9.86
年齢性別調整有病率	男性	2.71	0.70・10.57
基準集団：1999年4月米子	女性	7.99	3.60・17.73
	合計	5.51	2.74・11.07

D. 考察

PSPの有病率は、前回調査（10万人あたり5.82人）に比較して増加していた。前回調査時と比較して、鳥取県米子市における人口の高齢化が進行しており、有病率が増加していることの要因のひとつとして考えられた。しかしながら、PSPの臨床亜型のひとつであるRSに限った年齢性別調整有病率では、10万人あたり5.51人であり、前回調査と著変なかった。有病率の増加には、臨床亜型の存在も要因のひとつと考えられた。特別養護老人ホームなどへの入所者を対象とした調査によって新規にPSPと診断された4人は、アルツハイマー病、うつ病、多発性脳梗塞、パーキンソン症候群の診断を受けて加療されていた。PSP臨床亜型別の頻度も含めさらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

鳥取県米子市におけるPSP有病率調査を行った。10万人あたりの有病率は、11.40人であり、前回調査時と比較して増加していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

瀧川洋史，他．鳥取県米子市における進行性核上性麻痺（PSP）の疫学的検討
第51回日本神経学会総会

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解析

研究分担者 饗場郁子¹⁾

研究協力者 後藤敦子¹⁾, 見城昌邦¹⁾, 片山泰司¹⁾, 横川ゆき¹⁾, 齋藤由扶子¹⁾
田村拓也¹⁾, 榊原聡子¹⁾, 犬飼 晃¹⁾, 吉田眞理²⁾

1) 国立病院機構東名古屋病院神経内科, 2) 愛知医大加齢医科学研究所

研究要旨

病理診断された大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD) 4例(死亡時年齢 63.5 ± 7.2歳, 男性2例, 女性2例)を対象に, 臨床症候・画像所見を後方視的に検討した. 共通の臨床特徴は, 体軸性固縮, 垂直性注視麻痺, 前頭葉徴候で, 4例とも典型的な CBD でみられる大脳皮質徴候を欠いていた. 2例は PSP, 1例は DLB の臨床像を呈し, 全例が従来の CBD 診断基準に該当しなかった. 4例中3例は, 臨床・画像上の左右差を認めた. CBD では, 典型例でみられる大脳皮質徴候を認めず, PSP や DLB の特徴を呈する例が存在していた. 今後, CBD を正しく診断するには, 画像を含めたバイオマーカーの探索が必要である.

A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症(CBD)の生前診断率は26~56%と低く, 典型的な症候を呈さない場合, 臨床診断は困難である. 病理診断された CBD の臨床像を解析し, 臨床上のスペクトラムを検討する.

B. 研究方法

国立病院機構東名古屋病院にて病理診断された大脳皮質基底核変性症 4例(死亡時年齢 63.5 ± 7.2歳, 男性2例, 女性2例)を対象に, 臨床症候・画像所見を後方視的に検討した.

(倫理面への配慮)

剖検時に研究利用についての説明を行い, 国立病院機構東名古屋病院倫理委員会にて承認された文書にて同意を得た上, 研究を行った. また, 研究会議における動画の公開については, 遺族の同意を得た.

C. 研究結果

発症年齢 58.5 ± 7.1歳, 罹病期間 5.0 ± 2.4年.
最終臨床診断名: PSP 2例, DLB 1例, CBD 1例.

(1) 発症時の症候

動作緩慢 2/4, 易転倒性 2/4, 歩行障害 1/4, 動作時の手指振戦 1/4, 小声 1/4, 仮面様顔貌 1/4, 性格変化 1/4, 発話量低下, 料理の味付けがおかしい 1/4, 車の運転がうまくできない 1/4. 左上肢の違和 1/4, 発汗過多 1/4.

(2) 臨床症候出現頻度(表1)

左右差 3/4(著明な左右差 1/4). 運動障害; 無動 4/4, 体軸性固縮 4/4, 易転倒性 2/4, 垂直性注視麻痺 4/4(上方優位 2/4), 錐体路徴候 4/4. 不随意運動: 振戦は 2/4(姿勢時 1, 動作時 1), ジストニア 1/4, ミオクローヌス 0/4. 意識清明度の変動 2/4. 尿失禁 4/4. 大脳皮質徴候: 前頭葉徴候 4/4, 認知症 2/4, 異常言動 3/4, 幻覚 3/4. 皮質性感覚障害, alien limb, 失語, 失行, 失認, 半側空間無視は, 全例で認められなかった.

(3) ADLの経過

独歩不能となるまで(中央値)2年, 臥床となるまで3.3年.

表1. CBDの臨床症候と生前の診断名

	左右差	体軸性固縮	ジストニア	前頭葉徴候	認知症	大脳皮質徴候	垂直性注視麻痺	初期からの易転倒性	意識清明度の変動	臨床診断
1	-	+	-	+	+	-	+	-	+	DLB
2	L	+	-	+	+	-	+	+	+	PSP
3	R	+	-	+	-	-	+	-	-	CBD
4	L	+	+	+	-	-	+	+	-	PSP

(4) 生前診断名と臨床経過(表1)

PSPと診断された2例(症例2と4)の特徴

2例ともに発症時から易転倒性があり, 垂直性注視麻痺が存在し, PSPと診断されていた. PSPと異なる点は, 2例とも臨床上の左右差を認め, 1例は頸部の回旋性ジストニア・肢位, もう1例は固縮・把握反射・肢位で左右差がみられ, MRI・SPECT上も左右差が認められた.

DLBと診断された例(症例1)の特徴

進行性の認知症・パーキンソニズムを中核とし, 意識清明度の変動や鮮明な幻視, 自律神経障害を呈し, 臨床・画像ともに左右差は明らかでなかった. レビー小体病と異なる点は, 姿勢が前傾・側傾を呈さずまっすぐであった.

CBDと診断された例(症例3)の特徴

64歳時右手動作時振戦, 動作緩慢で発症. 65

歳時, 右手関節および頸部の固縮, 把握反射陽性, 独歩不能となり, SPECTで左優位の大脳・基底核血流低下を認め, PDとは異なる‘パーキンソン症候群’と診断された. 67歳時より肢位の左右差が目立つようになり, MRI上の萎縮や, SPECTの低集積域が進行し, 臨床・画像上の左右差が存在することから典型的ではないがCBDを疑われた.

表2. 臨床症候と画像の左右差(優位側)

	錐体外路徴候		錐体路徴候	肢位	把握反射	SPECT集積低下		MRI 大脳萎縮
	固縮	ジストニア				基底核	大脳	
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	L	-	R	L	L	R	R	R
3	R	R	-	R	-	L	L	L
4	-	L*	L	L	-	R	R	R

*著明な左右差

(5) 臨床症候と画像の左右差(表2)

MRIでは臨床上左右差が明らかであった3例ではSPECT, MRIでも左右差が認められ, 優位症候側(大脳皮質徴候あるいは錐体外路徴候)の対側での萎縮や集積低下が優位であったが, 左右差が認められなかった1例では, 画像上も左右差はみられなかった.

(6) 従来の診断基準との関連

全例がBoeveらのcorticobasal syndrome診断基準(2003), およびBakらのCBD診断基準(2008)に該当しなかった. PSPと臨床診断された2例中

1例はNINDS-SPSP(1996)のprobable PSPに該当し、DLBと臨床診断された例は、Mckeithらのprobable DLB(2005)に該当した。

D.考察

典型的なCBDの臨床特徴は、左右差のある大脳皮質徴候(皮質性感覚障害、alien limb、失語、失行、失認、半側空間無視など)と錐体外路徴候とされている。一方近年、病理診断例の蓄積によりCBDの臨床症候は多彩で非典型例が多く、生前診断率はきわめて低いことが明らかにされてきた。

今回検討した剖検4例は、パーキンソニズムは全例で存在するものの、いずれも大脳皮質徴候を欠いていた。全例で垂直性注視麻痺、体軸性固縮、前頭葉徴候を呈し、発症時から易転倒性が存在した2例はPSPと診断され、進行性の認知症、パーキンソニズムを中核とし、意識清明度の変動や鮮明な幻視、自律神経障害を呈した例はDLBと臨床診断されていた。

一方、左右差という点に目を向けると、4例中3例は臨床・画像上の左右差を有していたが、著明な左右差を呈したのは1例のみであった。臨床症候では、固縮・ジストニアなど錐体外路徴候などのほか、把握反射の左右差を認めた例もみられたが、その他の左右差のある大脳皮質徴候は認められなかった。優位症候と対側でMRI上の大脳萎縮、SPECT上の基底核・大脳の血流低下がみられた。

今回検討した4例は、神経内科で診ている患者というバイアスがかかっているが、CBDの中には、典型的な大脳皮質徴候を欠き、PSPやDLBの臨床特徴を呈する例が存在し、これらの例は従来の診断基準には該当せず、臨床診断は困難である。今後CBDを正しく診断するには、病理診断例を網羅的に検討し、画像を含めたバイオマーカーの探索が必要である。

E.結論

CBDでは、典型例でみられる大脳皮質徴候を認めず、PSPやDLBの特徴を呈する例が存在する。CBDを臨床診断するには、従来の診断基準では不十分であり、診断に有用なバイオマーカーの探索が必要である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

・饗場郁子. 比較的希な認知症疾患 2. 大脳皮質基底核変性症: 診断と治療のポイント. *Clinical Neuroscience*・29(3)・2011 (印刷中).

2.学会発表

・饗場郁子, 齋藤由扶子ほか. パーキンソニズムを呈する神経変性疾患剖検例における臨床像の解析. 第51回日本神経学会総会. 2010.5.20(東京)

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

レビー小体病の生命予後に関する検討

研究分担者 饗場郁子¹⁾

研究協力者 横川ゆき¹⁾，齋藤由扶子¹⁾，後藤敦子¹⁾，見城昌邦¹⁾，片山泰司¹⁾，
田村拓也¹⁾，榊原聡子¹⁾，犬飼晃¹⁾，吉田眞理²⁾

1) 国立病院機構東名古屋病院 2) 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

レビー小体病の生命予後を明らかにするため、死亡まで追跡できたレビー小体病 40 例[男性 31 例，女性 9 例，死亡時年齢 78.1 ± 6.2 歳，レビー小体型認知症 (DLB) 8 例，認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) 24 例，パーキンソン病 (PD) 8 例]を対象に生命予後を検討した。生存曲線は性，発症年齢（平均発症年齢で 2 群に分類），発症時の症候有無，病型で比較を行った。発症時症候は，振戦，動作緩慢，歩行障害，幻覚，うつ，認知症，立ちくらみとした。平均発症年齢 67.4 ± 8.4 (45～85) 歳で，全体の 50%生存期間 7.5 年であった。「高齢発症」で，発症時「振戦なし」，「動作緩慢あり」，「認知症あり」の症例で生命予後が不良であった。病型別では，DLB が PDD に比べ生命予後が不良であった。今後は，生存例を含めた多数例での検討が必要である。

A.研究目的

レビー小体病は病理学的にはレビー小体が発現する疾患を総称した概念であり，これにはレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)，認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson's disease with dementia: PDD)，パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD)が含まれる。臨床診断上 DLB と PDD は，診断基準で認知症出現時期により厳密に区別されている。このうち，PD についてはこれまで生命予後に関する要因についてのさまざまな報告があるが，DLB や PDD を含めたレビー小体病の生命予後についての報告は少ない。そこで，今回われわれは，DLB と PDD を含めたレビー小体病の生命予後を明らかにするため，生存曲線を求め生命予後に関連する要因について検討した。

B.研究方法

対象は，1995 年 1 月から 2010 年 2 月までに東名古屋病院で入院診療を行い，死亡したレビー小

体病 40 例(男性 31 例，女性 9 例)である。これらについて，診療録を retrospective に調査した。死亡時年齢は 78.1 ± 6.2 歳であった。臨床診断は，2005 年の McKeith らによる DLB の診断基準 (Neurology 2005; 65: 1863-1872)と 1996 年の PD の診断基準(厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班)に基づいて行った結果，DLB 8 例，PDD 24 例，PD 8 例であった。剖検例は 22 例(55.0%)で，病理診断による内訳は，Diffuse neocortical type が 6 例，Limbic type が 13 例，Brainstem-predominant type が 3 例であった。

生存曲線は発症時点を 0 点とし，Kaplan-Meier 法により計算し，生存曲線の差の検定は logrank 検定を用いた。生存曲線は性，発症年齢(平均発症年齢で 2 群に分類)，発症時の症候，病型による比較を行った。発症時の症候は，運動症候では振戦，動作緩慢，歩行障害，精神症候ではうつ，幻覚，高次機能障害では認知症，自律神経障害では立ちくらみとし，それぞれの有無で生命予後を比較検討した。

C. 研究結果

(1) 発症年齢，発症時の症候

レビー小体病の発症年齢は 45～85 歳，平均 67.4±8.4 歳であった。発症時の症候については，運動症候で最も多いのは振戦であり，全体の 42.5%(17 例)にみとめられた。ついで，動作緩慢 25.0%(10 例)，歩行障害 22.5%(9 例)であった。精神症候では，うつが最も多く 10.0%(4 例)，ついで幻覚 5.0%(2 例)であった。認知症は，12.5%(5 例)にみとめ，立ちくらみは 7.5%(3 例)にみとめられた。

(2) 生存期間及び生命予後に関連する要因の検討

レビー小体病全体の 50%生存期間は 7.5 年であった(図 1)。男性の 50%生存期間は 7.5 年，女性は 10.5 年であり，生存期間に性別で有意差はなかった。平均発症年齢で 2 群に分けた検討では，67 歳未満の 50%生存期間は 11.5 年，67 歳以上では 6.5 年で，67 歳以上で発症した症例において有意に生存期間が短かった($p < 0.001$)。

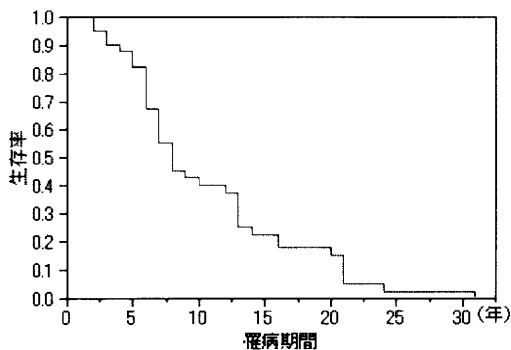


図1. レビー小体病の生存曲線

発症時の運動症候では，振戦が存在した群は 17 例で，50%生存期間は 12.5 年，振戦がなかった群では 6.5 年で，発症時に振戦が存在した群の生存期間は有意に長かった($p < 0.005$)。発症時に動作緩慢が存在した群は 10 例で，50%生存期間は 6.5 年，動作緩慢がなかった群では 12.5 年で，発症時に動作緩慢が存在した群の生存期間は有意に

短かった($p < 0.005$)。発症時に歩行障害が存在した群は 9 例で，50%生存期間は 5.5 年，歩行障害がなかった群では 7.5 年であり，両群間で有意差はみとめられなかった。

精神症候については，発症時にうつが存在した群は 4 例で，50%生存期間は 10.0 年，うつがなかった群では 7.5 年で，両群間で有意差はみとめられなかった。発症時に幻覚が存在した群は 2 例で，50%生存期間は 3.0 年，幻覚がなかった群では 7.5 年で，両群間に有意差はみられなかった。

発症時に認知症が存在した群は 5 例で，50%生存期間は 5.0 年，認知症がなかった群では 8.5 年で，発症時に認知症が存在した群の生存期間は有意に短かった($p < 0.0005$) (図 2)。

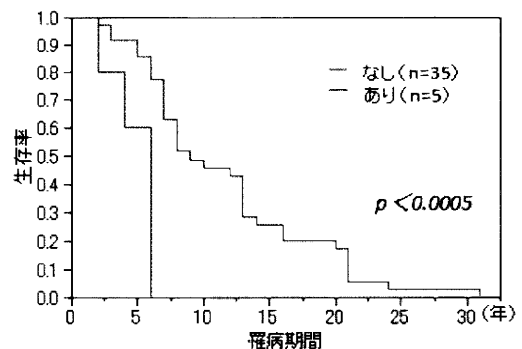


図2. 発症時認知症有無による生存曲線

発症時に立ちくらみが存在した群は 3 例で，50%生存期間は 7.0 年，立ちくらみがなかった群では 7.5 年であり，両群間に有意差はみとめられなかった。

病型別の検討では，50%生存期間はDLBが5.0年で，PDDが12.5年，PDが8年であった。DLBの生存曲線とPDの生存曲線間に有意差を認めず，PDDの生存曲線とPDの生存曲線にも有意差は認めなかった。DLBの生存曲線とPDDの生存曲線の間には有意差を認め，DLBはPDDに比べ有意に生存期間が短かった($p < 0.001$) (図3)。

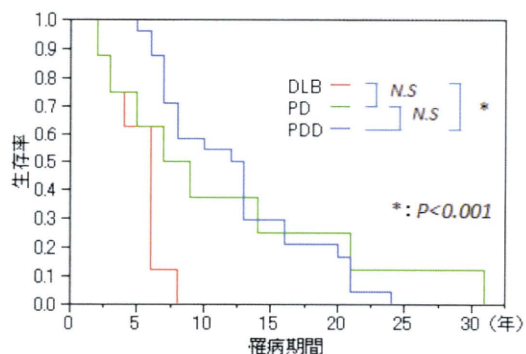


図3. 病型別生存曲線

(3) 死因

死因は40例中11例(27.5%)が肺炎で、ついで呼吸不全9例(22.5%)、突然死6例(15.0%)、悪性腫瘍5例(12.5%)、心不全2例(5.0%)の順であった。敗血症、多臓器不全、出血性ショック、腎不全、胸部大動脈瘤破裂が各々1例であった。

D. 考察

今回の検討ではレビー小体病の発症年齢は平均67.4歳で、50%生存期間は7.5年であった。PDでは発症年齢が生命予後因子とされ、高齢で発症した場合は若年発症よりも病状の進行が速いと報告されている。今回のレビー小体病の検討では、平均年齢67歳で分けた発症年齢の老若による生存期間に有意差をみとめ、67歳以上で生命予後が不良であった。

発症時の症候の有無での検討では、振戦で発症した症例で生存期間が長く生命予後良好であり、これまでの報告と一致していた。精神症候では、幻覚やうつが生命予後を不良にする因子とする報告もあるが、今回の検討では、これらの症候は生命予後に関連していなかった。PDと認知症を合併した場合の生命予後については、認知症合併が予後不良因子であるとする報告があるが、われわれの検討では発症時に「認知症あり」の症例で予後が不良であった。自律神経障害については、特にDLBで早期から起立性低血圧による立ちくらみが目立つ症例が存在することがあるが、立ちく

らみは生命予後には関与していなかった。

病型別検討では、DLBとPDDの生存曲線の間有意差をみとめ、有意にDLBの生存期間が短い結果であった。すなわちレビー小体病で認知症を合併した場合、1年以内に認知症が出現した方が生命予後不良であった。臨床においても、パーキンソンニズムで発症した症例では、認知症の出現時期に注意を払う必要があると考えられた。

今回の病型別検討でPDの50%生存期間が8年と比較的短かった要因としては、PDの症例が8例と少なく、死亡例のみの検討であったために外来通院のみの症例や生存例が省かれたことで、バイアスがかかったためと考えられた。今回の対象は死亡例のみ40例と少ない症例数での検討であったため、今後は生存例を含めた多数例の検討が必要である。

E. 結論

レビー小体病では、「高齢発症」、発症時に「振戦がない」、「動作緩慢がある」、「認知症がある」症例で生命予後が不良であった。病型別では、DLBがPDDに比べ生命予後が不良であった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

レビー小体病は体のどこからはじまるか？

研究分担者 村山繁雄¹⁾

研究協力者 高尾昌樹¹⁾，舟辺さやか¹⁾，初田裕幸¹⁾，伊藤慎治¹⁾，
杉山美紀子¹⁾，齊藤祐子²⁾

- 1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
- 2) 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

研究要旨

レビー小体病理が体の中でどこからはじまるかを、高齢者ブレインバンク最近登録例 102 例について、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色と H.E.染色で検討した。末梢自律神経系レビー小体病理陰性のものは全て嗅球陽性であり、逆に嗅球陰性のものは全て末梢自律神経系陽性であり、末梢自律神経系と嗅球は独立した初期病変を形成することが示唆された。また、脊髄・迷走神経背側核陽性例は全て交感神経節陽性であり、末梢から中枢への到達経路として、交感神経線維による伝搬を強く示唆する結果を得た。

A.研究目的

特発性パーキンソン病 (PD) の責任病理であるレビー小体病理を、高齢者連続剖検例で網羅的にスクリーニングすることで、進展経路を推察し、発症機構の検討、進展予防による治療法の開発を目指す。

B.研究方法

高齢者ブレインバンク連続剖検例について、皮膚、副腎、左室前壁、胸部交感神経節、胃・食道移行部、仙髄交感神経節、第二仙髄、胸髄、延髄、橋、中脳、嗅粘膜・嗅球、扁桃核、海馬・嗅内野・側頭葉、梨状葉、前帯状回、第二前頭回、第二側頭回、縁上回を、抗リン酸化 α シヌクレイン単クローン抗体 (psyn64) でスクリーニングし、多クローン抗体 (PSER129) で確認を行った。

一昨年本班会議で報告した、嗅球がレビー小体病理の独立した早期病変を形成するという我々の発表後、Braak 学派は dual hit 説、すなわちレビー小体病の外因 (おそらくウィルス) が、消化管から迷走・舌咽神経を逆行するか、嗅粘膜を経て中枢神経系に至り、神経回路網を通じて伝搬するという仮説を提

出した。この検証のため、消化管と嗅上皮病理の検索を行った。

消化管に関しては、若林らにより最も頻度が高くレビー小体病理が検出され、かつ死後変化が極めて乏しい胃・食道移行部を、剖検時 4%パラフォルムアルデヒドに直接固定し、48 時間でパラフィンに包埋した。

嗅粘膜に関しては、師板を頭蓋内より取り出し、半側をホルマリン固定、対側は最初 56 例は脱灰標本を作製、その後の蓄積例は凍結、うち 2 例は川本法で骨毎凍結切片を作製した。

(倫理面への配慮)

当施設倫理委員会の承認済みである。

C.研究結果

現在までの 101 例の検討では、食道・胃移行部は PD/ 認知症を伴う PD (PDD) / レビー小体型認知症 (DLB) で全例に陽性所見を得た (図 1)。

嗅粘膜の検討では、嗅上皮陽性例はなく、師板内陽性例 1 例、嗅粘膜陽性例は 5 例で、レビー小体型認知症 (DLB) 4 例中 3 例、PD/ 認知症を伴う PD (PDD) 3 例中 2 例に陽性であり、嗅粘膜は生検

診断部位として有用である可能性が示された。

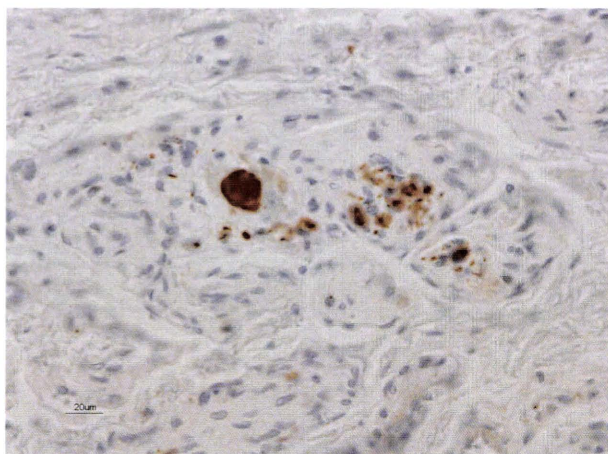


図 1. Auerbach 神経叢内レビー小体病理 (抗リン酸化 α シヌクレイン単クローン抗体 psyn64 免疫染色)

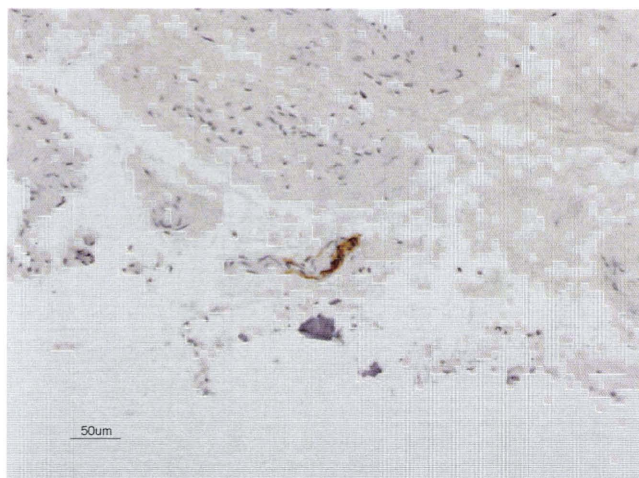


図 2. 嗅粘膜固有層内レビー小体病理 (psyn64 免疫染色)

網羅的解析結果からは、末梢自律神経系にレビー小体病理を欠く症例は全て、嗅球・扁桃核優位であり、嗅球・扁桃核にレビー小体病理を欠く症例は、全て末梢優位の分布をとることが明かとなった。また、交感神経節が末梢自律神経系では最も頻度が高く、脊髄レビー小体病理陽性例は交感神経節病理が全て陽性であること、また迷走神経背側核陽性例も、全例交感神経節陽性例であることが示された。

D. 考察

本研究により、Braak らの唱えている dual hit 仮説は大筋では正しいが、むしろ末梢自律交感神経系、嗅球そのものに、最初のレビー小体病理が形成されることを示唆する結果が得られた。初期に形成され

たレビー小体病理は、神経回路網を伝わり、交感神経節から脊髄あるいは脳幹に至り、嗅球からは扁桃核に至り、上行・下行する進展経路が推測される結果と考えられる。

いわゆる seed, aggregation, spread 説は、tau、TDP43 でも提出されているが、今後この仮説の検証を行うため、現在交感神経節、食道・胃移行部の凍結材料を蓄積している。不溶性を獲得した α シヌクレインの truncation, phosphorylation, ubiquitination が、中枢と末梢で同じであるかの検証が、次の課題である。

E. 結論

パーキンソン病の病理はごく初期には末梢自律神経系か嗅球に独立して形成されること、そこより神経回路網に従い中枢神経系に到達し、伝搬することを支持する結果を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K: Cerebrospinal fluid metabolite and nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 46- 51
2. Shishido T, Ikemura M, Obi T, Yamazaki K, Terada T, Sugiura A, Saito Y, Murayama S, Mizoguchi K: α -Synuclein accumulation in skin nerve fibers revealed by skin biopsy in pure autonomic failure. *Neurology* 2010; 74: 608-610
3. 足立正, 今福一郎, 角田幸雄, 村山繁雄: 純粋自律神経不全症で発症, Parkinson 症状と進行性の前頭側頭葉萎縮を示した 83 歳男性. *BRAIN and Nerve 神経研究の進歩* 2010; 62: 1343-1351
4. 四茂野はるみ, 栗崎博司, 蛇沢晶, 崎山快夫, 齊藤祐子, 村山繁雄: パーキンソニズムを主症状とした SCA2 の 1 剖検例. *臨床神経学*, 2010; 50: 156-162

5. 吉村菜穂子, 本間琢, 村山繁雄, 織茂智之: 認知症を伴った Parkinson 病 85 歳男性例. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩, 2010; 62: 635-642
6. 村山繁雄, 初田裕幸, 足立正, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 齊藤祐子: Braak 脳幹上行仮説の検証. 最新医学 2010 ; 65(4) : 30-36
7. 齊藤祐子, 仙石鍊平, 村山繁雄: 臨床医のための神経病理 Lewy 小体・Lewy 神経突起のスペクトラム(3). Clinical Neuroscience 2010; 28: 962-963
8. 齊藤祐子, 池村雅子, 村山繁雄: 臨床医のための神経病理 Lewy 小体・Lewy 神経突起のスペクトラム(2). Clinical Neuroscience 2010; 28: 722-723
9. 齊藤祐子, 村山繁雄: 臨床医のための神経病理 Lewy 小体・Lewy 神経突起のスペクトラム(1). Clinical Neuroscience 2010; 28: 482-483
10. 池村雅子, 齊藤祐子, 仙石鍊平, 深山正久, 村山繁雄: 【レヴィ小体をめぐって】末梢神経のレヴィ小体. Brain Medical 2010; 22: 159-165
11. 村山繁雄, 初田弘幸, 足立正, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 齊藤祐子: 【パーキンソン病 最近の進歩】病因・病態の解明 Braak 脳幹上行仮説の検証. 最新医学 2010; 65: 814-820
12. 村山繁雄, 齊藤祐子 Basic Neuroscience 神経病理 α シヌクレインはどこから蓄積するか?. Annual Review 神経 2010 : 17-26

2. 学会発表

1. Funabe S, Saito Y, Hatsuta Y, Adachi T, Sugiyama M, Murayama S: Lewy body pathology in human olfactory epithelium. J Neuroath Exp Neurol 2010; 69: 200
2. 舟辺さやか, 初田裕幸, 杉山美紀子, 足立正, 高梨雅史, 望月秀樹, 服部信孝, 村山繁雄: 嗅粘膜上皮におけるレビー小体病理の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
3. 三井純, 高橋祐二, 後藤順, 齊藤祐子, 村山繁雄, 辻省次: アレイ CGH を用いた PARK2 欠失・重複変異検出によるパーキンソン病の関連解析. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
4. 加藤貴行, 金丸和富, 村山繁雄: パーキンソン病・

- レビー小体型認知症の頭部 MRI 白質病変の検討. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.20-22
5. 齊藤祐子, 村山繁雄: DLB の病変形成過程. 第 29 回日本認知症学会学術集会シンポジウム, 名古屋, 2010. 11.5-7
 6. 初田裕幸, 足立正, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 沢辺元司, 村山繁雄: パーキンソン病における胸髄前根 B-fiber の検討. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2010.4.23-25
 7. 村山繁雄, 初田裕幸, 足立正, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 鈴木衣子, 齊藤祐子, 清水潤: 高齢者ブレインバンク 年次報告. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 2010.4.23-25

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

非典型的アルツハイマー病あるいは新たなタウオパチーの 1 型か？：

パーキンソニズムと認知症を呈した 1 剖検例

研究分担者 高橋 均¹⁾

研究協力者 岡崎健一¹⁾，付 永娟¹⁾，山田光則¹⁾，豊島靖子¹⁾，鈴木正博³⁾，池内 健²⁾

1) 新潟大学脳研究所病理学分野，2) 同 生命科学リソース研究センター，
3) 三島病院神経内科

研究要旨

症例は死亡時 90 歳の男性。家族歴に類症なし。81 歳頃、健忘症で発症し、その後にパーキンソニズムと認知症を呈した。脳重は 1,000 g。補足運動野皮質、運動野前皮質、運動野皮質に明らかな神経細胞脱落とグリオース、AT8 陽性の NFT や neuropil threads を多数、また局所性に thorn-shaped 様アストロサイトの集簇を認めた。前頭葉前方部皮質下白質にも局所性に thorn-shaped 様アストロサイトの集簇を認めた。β-amyloid 陽性の老人斑は脳に広範に認められた。海馬では、中等度から高度の神経細胞脱落、AT8 陽性の NFT や β-amyloid 陽性の老人斑が認められた。黒質は保たれており、α-synuclein の蓄積を認めなかった。このような神経細胞脱落やリン酸化タウ蓄積の分布の所見は、AD としては atypical、あるいは、むしろ non-AD 的とも思われ、前頭側頭葉変性症における新たなタウオパチーの 1 型の可能性も考えられた。また、臨床症状と神経変性部位との関係も興味深く思われた。

A. 研究目的

タウ蛋白は、アルツハイマー病 (AD)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP) などの病的蛋白である。AD は認知症を主症状とし、大脳皮質の広範囲に神経原線維変化 (NFTs) や老人斑 (SPs) が認められ、蓄積するタウ蛋白は、3 リピートと 4 リピートのアイソフォームからなる。CBD や PSP では、パーキンソニズムや認知症を呈し、タウ蛋白の蓄積は 4 リピートタウが主体である。また、それぞれに、astrocytic plaques (AP) や tuft-shaped astrocytes (TA) といったアストロサイトのタウ病変を呈することが特徴である。

今回、パーキンソニズムと認知症を呈した高齢者の 1 剖検例を経験したが、病理組織学的には一見 AD

に類似のタウオパチーであったが、タウ蛋白蓄積の分布などに興味深い点があり、新たなタウオパチーの 1 病型の可能性も考えられたため報告する。

B. 症例

死亡時 90 歳の男性。家族歴に類症はなかった。81 歳頃、健忘症が出現した。84 歳、言語不明瞭、書字障害、易憤怒性が出現し、その後に手の振戦が加わった。85 歳、HDS-R 22 と軽度の認知症が疑われた。87 歳、症状が進行し入院した。神経学的所見として、認知症、頸部後屈位、振戦、筋強剛、寡動を認めた。腱反射は減弱しており、病的反射を認めなかった。前頭葉徴候を認めた。89 歳、介助により経口摂取は可能であったが、寝たきりの状態であった。頭部

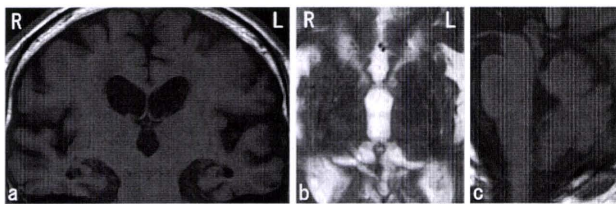


Fig. 1 MRI taken about 8 years after onset. **a** Axial T1-weighted MRI, showing atrophy of the frontal and temporal lobes, including the hippocampal region. **b** Horizontal T2-weighted MRI, showing basal ganglia of normal intensity. **c** Sagittal T1-weighted MRI, showing brainstem and cerebellum with normal appearance.

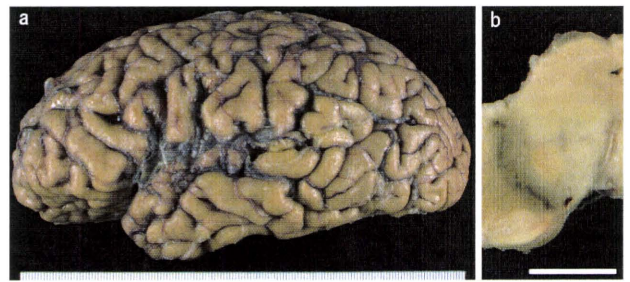


Fig. 2 **a** Atrophy of the frontal and medial temporal lobes, including the precentral gyrus. **b** Normal appearance of the substantia nigra. Bar=1cm.

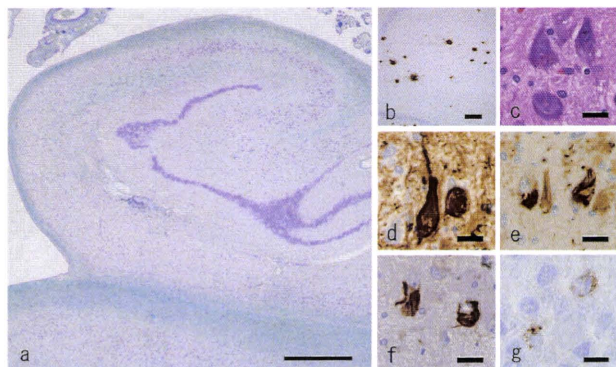


Fig. 3 **a** The Ammon's horn, showing moderate to severe neuronal loss and gliosis in the CA1 and subiculum. **b** β -Amyloid-immunopositive SPs in the CA4. **c**, **d**, **e**, **f** NFTs in the CA1(**c**), showing immunopositive for phosphorylated tau (**d**), 3-repeat tau (**e**) and 4-repeat tau (**f**) in the CA1. **g** pTDP43-immunopositive cytoplasmic inclusions in the dentate gyrus and subiculum. **a** Klüver-Barrera; **b** A β immunostaining; **c** hematoxylin-eosin; **d** AT8 immunostaining; **e** RD3 immunostaining; **f** RD4 immunostaining; **g** pTDP43 immunostaining. Bars **a** 1cm; **b** 200 μ m; **c**, **d**, **e**, **f** 20 μ m; **g** 10 μ m.

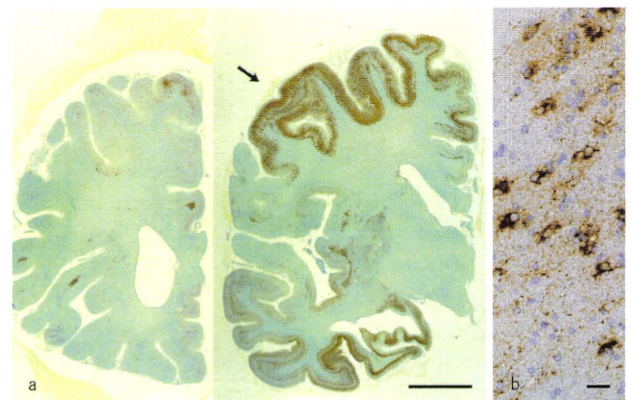


Fig. 4 **a** Tau-positive structures are prominent in the subcortical white matter of the prefrontal area(*left*), supplementary motor area, premotor area, precentral gyrus and medial temporal lobe(*right*). Note that tau-positive structures are not conspicuous in the prefrontal cortex, cingulate cortex, superior temporal cortex, middle temporal cortex and postcentral cortex. **b** Tau-positive thorn-shaped like astrocytes in the subcortical white matter of the prefrontal area. **a**, **b** AT8-immunostaining. Bars **a** 1cm; **b** 20 μ m. *Arrow* indicates the precentral gyrus.

MRI (Fig. 1) では、海馬を含む前頭側頭葉の萎縮があり、AD が疑われた。90 歳、肺炎で死亡した。全経過約 10 年。

C.剖検所見

脳重は 1,000 g であった。側頭葉内側部と中心前回を含む前頭葉に軽度の萎縮を認めた。剖面では、海馬の萎縮が明らかで、中心前回の灰白境界がやや不明瞭であった。黒質の色調は保たれていた (Fig. 2)。組織学的には、海馬の神経細胞脱落は高度であり、SPs と NFTs を認めた。NFTs は 3 リピータウ、4

リピータウいずれの抗体にも陽性であった。また、同部位には、リン酸化 TDP-43 の封入体を認めた (Fig. 3)。大脳の AT8 免疫染色では、側頭葉内側部、補足運動野皮質、運動野前皮質、運動野皮質が強く染色され、前頭前野皮質下白質には局所性にアストロサイトにも thorn-shaped 様のタウの蓄積を認めた (Fig. 4)。補足運動野皮質、運動野前皮質、運動野皮質の神経細胞脱落は中等度で、AT8 免疫染色では、多数の NFTs や neuropil threads を認めた。また、前頭前野皮質下白質と同様のアストロサイト胞体内のタウ蓄積を認めた。3 リピータウの蓄積はニューロン

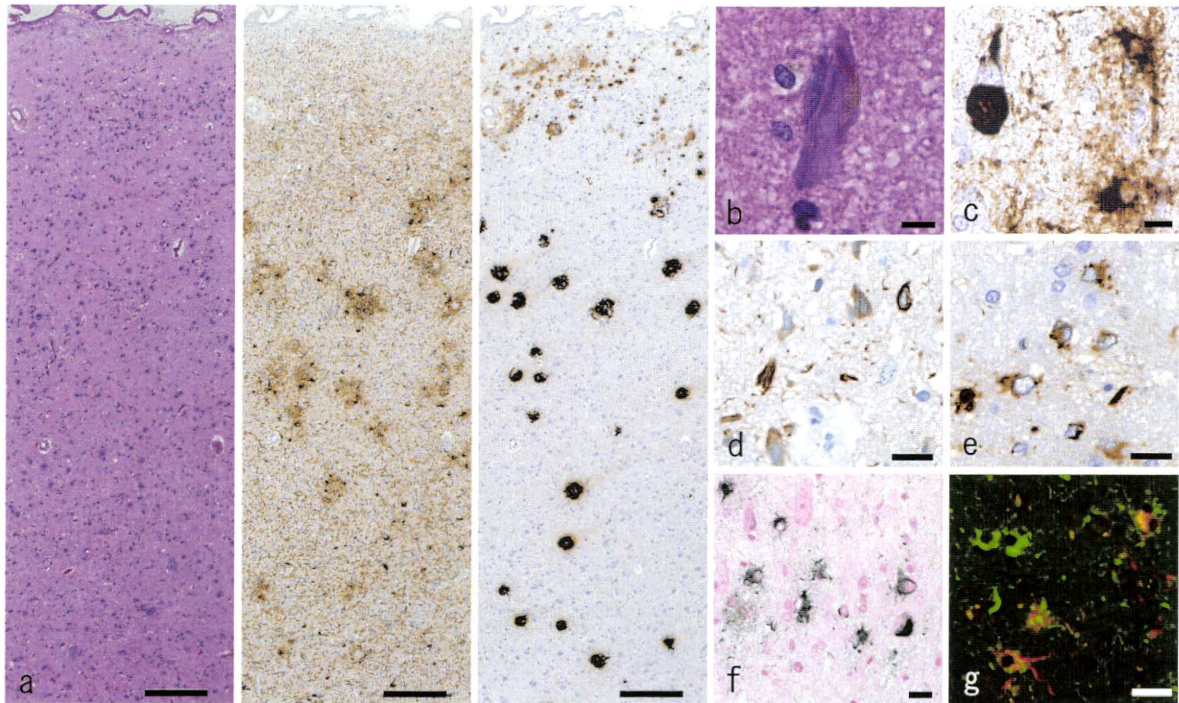


Fig. 5 The microscopic findings in the motor cortex. **a** Apparent neuronal loss and gliosis(*left*). Numerous tau-positive structures(*middle*). A number of β -amyloid-immunopositive senile plaques(*right*). **b** A neurofibrillary tangle. **c** Tau-positive NFTs, neuropil threads and thorn-like astrocytes. **d**, **e** RD3 immunoreactivity in the neurons(**d**) and RD4 immunoreactivity in the astrocytes(**e**). **f** The inclusions were weakly stained with the Gallyas-Braak method. No astrocytic plaques or tuft-shaped astrocytes. **g** Double-labeling immunofluorescence of GFAP(red) and tau(green). Co-localization of GFAP and tau in the thorn-shaped like astrocytes. **a**(*left*), **b** hematoxylin-eosin; **a**(*middle*), **c** AT8 immunostaining; **a**(*right*) $A\beta$ immunostaining; **d** RD3 immunostaining; **e** RD4 immunostaining; **f** Gallyas-Braak staining; **g** double-labeling immunofluorescence with GFAP and AT8. Bars **a** 200 μ m; **b**, **c** 10 μ m; **d**, **e**, **f**, **g** 20 μ m.

に、4 リPEATタウの蓄積はアストロサイトにやや優位であった。AP や TA を認めなかった (Fig. 5)。 β -amyloid 免疫染色では、SPs は大脳広範に認められた。大脳基底核や黒質は保たれており、 α -synuclein の蓄積を認めなかった。本例の海馬傍回及び運動野皮質のサルコシル不溶性タウのイムノブロット解析では、典型的 AD に類似の 3 及び 4 リPEATタウの蓄積パターンが認められた。また、本例及び典型的 AD のいずれにおいても、その運動野皮質で、3 リPEATタウ優位の蓄積が明らかであった。

D. 考察

海馬の変性と、NFTs 及び β -amyloid の蓄積からなる病理組織像は基本的には AD のそれである。しかし一方で、側頭葉内側部に加え、補足運動野皮質、

運動野前皮質、運動野皮質に強調された神経細胞脱落やリン酸化タウ蓄積の分布、また、皮質・皮質下白質におけるアストロサイト胞体内のリン酸化タウ蓄積の所見は、AD としては atypical、あるいは、むしろ non-AD 的とも思われ、前頭側頭葉変性症における新たなタウオパチーの 1 病型の可能性も考えられた。また、臨床症状と神経変性部位との関係も興味深く思われた。

E. 結論

AD とはその病理組織像と病変分布を異にする前頭側頭葉変性症における新たなタウオパチーの 1 型の存在を示唆する剖検例を提示した。臨床的には、線条体 - 黒質系に変性を来たさずにパーキンソニズムを呈する症例の存在が示唆された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- (1) Shibata N, Kakita A, Takahashi H, et al. Increased expression and activation of cytosolic phospholipase A₂ in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 119: 345-354, 2010
- (2) Okazaki K, Fu Y-J, Nishihira Y, et al. Alzheimer's disease: report of two autopsy cases with a clinical diagnosis of corticobasal degeneration. *Neuropathology* 30: 140-148, 2010
- (3) Tanji K, Kamitani T, Mori F, et al. TRIM9, a novel brain-specific E3 ubiquitin ligase, is repressed in the brain of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 38: 210-218, 2010
- (4) Mori F, Tanji K, Miki Y, et al. Relationship between Bunina bodies and TDP-43 inclusions in spinal anterior horn in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 36: 345-352, 2010
- (5) Fu Y-J, Nishihira Y, Kuroda S, et al. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity. *Acta Neuropathol* 120: 21-32, 2010
- (6) Tanji K, Mori F, Miura J, et al. Proteinase K-resistant α -synuclein is deposited in presynapses in human Lewy body disease and A53T α -synuclein transgenic mice. *Acta Neuropathol* 120: 145-154, 2010
- (7) Shimizu H, Yamada M, Toyoshima Y, et al. Involvement of Onuf's nucleus in Machado-Joseph disease: a morphometric and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol*

120: 439-448, 2010

- (8) Shimazawa M, Tanaka H, Ito Y, et al. An inducer of VGF protects cells against ER stress-induced cell death and prolongs survival in the mutant SOD1 animal models of familial ALS. *PLoS One* 5: e15307

2. 学会発表

- (1) 付 永娟, 西平 靖, 黒田重利, ほか. 前頭側頭葉変性症(FTLD)に属する新規4リピートタウオパチー: 3 剖検例におけるその臨床病理と生化学的所見. 第 51 回日本神経病理学会, 東京, 2010, 4, 24
- (2) 岡崎健一, 付 永娟, 山田光則, ほか. 非典型的アルツハイマー病あるいは新たなタウオパチーの1型か?: パーキンソニズム・認知症を呈した1剖検例. 第51回日本神経病理学会, 東京, 2010, 4, 24
- (3) Fu Y-J, Tan C-F, Higuchi S, et al. An autopsy case of amyotrophic lateral sclerosis showing an upper-motor predominant form with frontotemporal degeneration. XVIIth International Congress of Neuropathology, Salzburg, Austria, 11-15 September 2010
- (4) Fu Y-J, Tan C-F, Nishihira Y, et al. Pathological TDP-43 in a case of primary lateral sclerosis. VIIIth International Conference on Frontotemporal Dementias, 6-8 October, Indianapolis, Ind., USA

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし