

DNTCの臨床診断基準(3)

3. DNTC以外の認知症の原因を除外すれば Probable DNTCの診断と矛盾しない臨床的特徴(非特異的症状)

- a)抑うつ、不眠、失禁、妄想、幻覚、錯覚、激しい言語または感情、身体活動の爆発、性的異常行動、体重減少などの症状の合併
- b)特に進行した症例では、筋トーンの亢進、ミオクロヌス、歩行障害などの神経学的異常所見もみられる
- c)進行例では、てんかん様痙攣もみられることもある

7

DNTCの臨床診断基準(4)

4. Probable DNTCの診断が疑わしいか、妥当でないことを示す特徴(余りみられない症状)

- a)突発的脳卒中様発症
- b)神経学的局所症状:例えば 片麻痺、感覚脱失、視野欠損、協調運動障害が、発症時あるいは、ごく初期からみられる
- c)痙攣発作や歩行障害が、発症時あるいは、ごく初期からみられる

5. Definite DNTCの診断基準

臨床的に Probable DNTCであり、剖検から神経病理学的な証拠(神経病理学的診断基準をみたます病理所見)がえられている

8

DNTCの臨床上の問題点

- 1) Alzheimer病ともPick病とも診断がつきにくい
- 2) Alzheimer病的症状としては、早期の記憶障害・見当識障害、失行・失認など
- 3) Pick病的症状としては、早期の人格変化・異常行動、滯続症状など
- 4) Fahr症候群としては、特定できないが、可能性としては、認知障害、運動障害、人格変化などが加重していると考えられる
- 5) 剖検例との対比で、病理との関連で考えると、普通のPick病では初期には出現しない記憶障害は、神経原線維変化との関連が考えられないだろうか?

9

Fahr症状群について

* 1930年 Fahr Tが最初の記載。

* Fahr T: Idiopathische verkalkung der hirngefaesse. Zentralblatte fur allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. 50: 129-133, 1930.

* Basal Ganglia Calcification(BGC)の原因としては、

- 1) normal variant(50%)・ pineal gland, choroid plexus, dura, basal ganglia, dentate nucleusなど
- 2) abnormal calcium metabolism・ hyper-, hypo-, pseudo-hypo-, pseudo-pseudohypoparathyroidism
- 3) infection・ Toxoplasma, Rubella, Cytomegalic inclusion disease, Herpes, Syphilis, etc
- 4) tuberous sclerosis, Cockayne syndrome, Down syndrome, etc
- 5) others(iatrogenic, CVD, etc)

10

Fahr症状群について

[臨床症状]

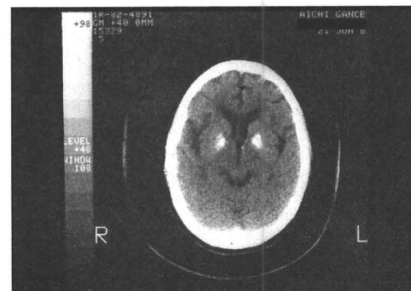
不器用、易疲労性、歩行障害、言語障害、嚥下障害、不随運動、筋れん縮、錐体路・小脳症状、記憶・集中障害、人格変化、行動異常、精神病様症状、認知症、実行機能低下、発作、慢性頭痛、失禁、高血圧、など

[検査]

Ca, P, Mg, AlPh, Calcitonin, PTH, Ellsworth Howard test, cyclic AMP, その他(chromosome 14q(IBGC1))

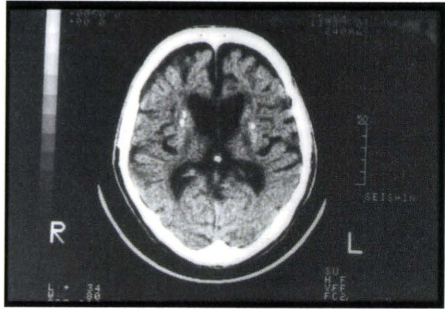
11

DNTC (NANPDF)



12

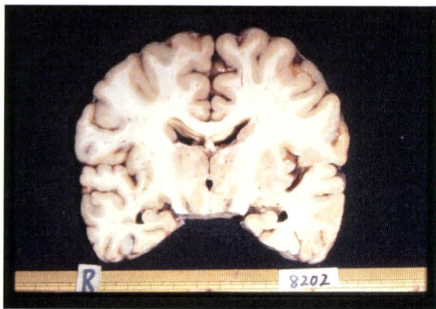
DNTC(NANPDF)



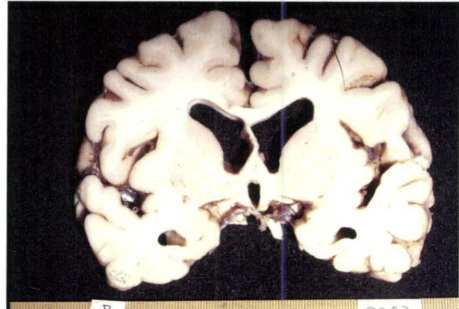
DNTC(NANPDF)



DNTC(NANPDF)の剖検脳



Alzheimer病の剖検脳

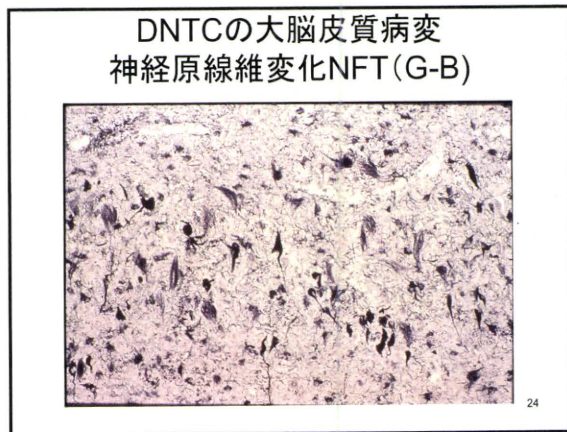
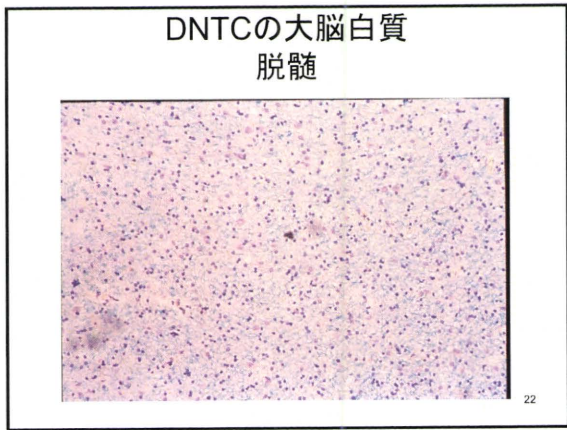
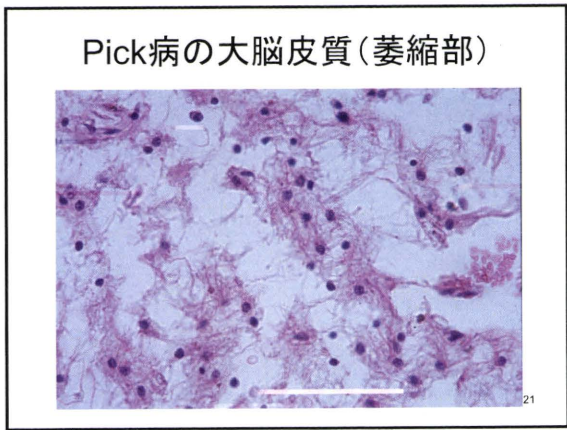
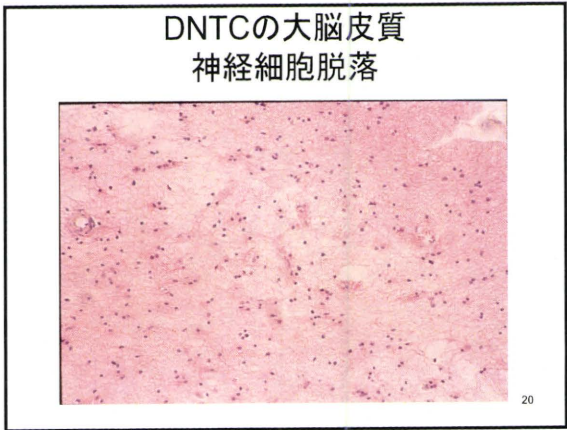


前頭側頭型認知症(Pick病)
剖検脳

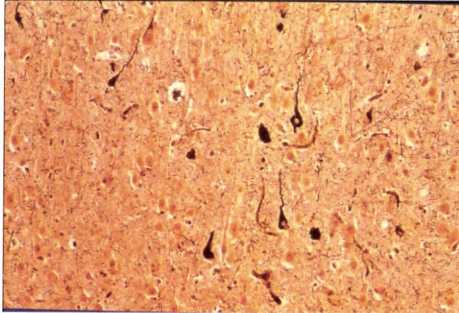


DNTCのマクロ像



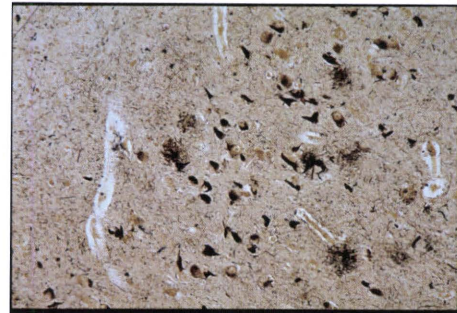


DNTCの脳皮質病変
神経原線維変化NFT(B-H)



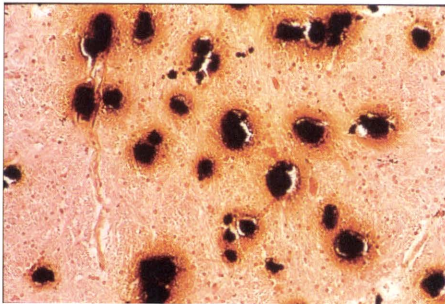
25

ADの脳皮質の特征的病変
(老人斑SPと神経原線維変化NFT)



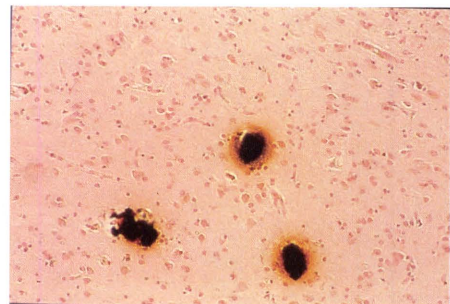
26

脳基底核の石灰沈着



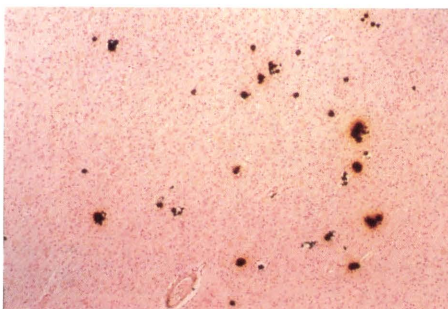
27

DNTC(脳皮質における石灰沈着)



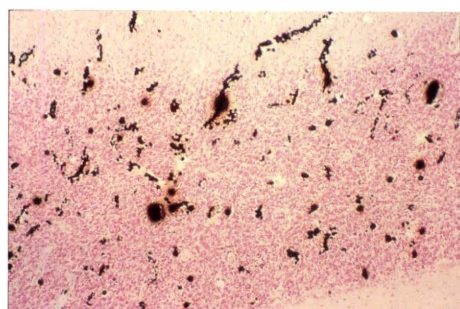
28

DNTC(脳白質における石灰沈着)



29

DNTC(小脳における石灰沈着)



30

[DNTCの神経病理学的特徴](1990年提唱時)

- 1) senile(neuritic)plaquesの欠如
- 2) neocortexに広範に多数のneurofibrillary tangles(NFT)の存在
- 3) Fahr typeの石灰沈着
- 4) temporal or/and frontal lobesの限局性大脳萎縮
- 5) 萎縮部位の大脳白質の中等度～高度な脱髄と繊維性グリオシス
- 6) Meynert基底核の軽度～中等度の神経細胞脱落

31

神経病理所見の比較
 <AD, PickD, DNTC(NANPDF)>

表5 Alzheimer病, Pick病, NANPDFの神経病理学的所見

神経病理学的所見	Alzheimer病	Pick病	NANPDF
限局性大脳萎縮	±	++	++
神経細胞脱落	びまん性	限局性	限局性
脱髄、繊維性グリオシス	びまん性	限局性	限局性
老人斑	++	-	-
神経原線維変化	++	-	++
顆粒空胞変性	+	-	+
石灰沈着	-	-	++
脳底動脈の硬化	-	-	-
Pick細胞(腫大細胞)	-	+	-
嗜銀球	-	+	-

32

表2 現症例(NANPDF)の神経病理学的所見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
脳重量	1,140 g	1,050 g	1,260 g	1,000 g	970 g
神経原線維変化	+	-	+	-	-
石灰沈着	+	-	+	-	-
限局性大脳萎縮	+	-	+	-	-
脱髄と線維性グリオシス	+	-	+	-	-
神経細胞脱落	+	-	+	-	-
顆粒空胞変性	+	-	+	-	-
脳底動脈の硬化	+	-	+	-	-
Pick細胞(腫大細胞)	+	-	+	-	-
嗜銀球	+	-	+	-	-

* ははは無視しうる

33

* 1965年 安藤 丞ら: Pick病の1剖検例。神経進歩 9:181-182, 1965.

この疾患の最初の症例報告(学会報告)であり、学会の記録によるとADか、Pick Dかで激しい論争があったようである。

* 1970年に Tariska 1が、1973年に 小阪 憲司先生が それぞれ1例報告

* 小阪 憲司ら: 分類困難な初老期痴呆症の1剖検例。精神誌 75:18-34, 1973.

* その他の症例報告(1992年までの)類似報告例

34

表3 神経病理学的類以症例(NANPDF)

著者	年齢	全経過(年)	性別	臨床診断	老人斑	神経原線維変化	線維性グリオシス	限局性大脳萎縮	石灰沈着
安藤ら, 1965	59	11	女性	Pick病	+	+++	+++	T.F.	石灰沈着
Tariska (1970)	62	5	女性	Alzheimer病	-	+++	++	T.F.L	Fahr型
小阪ら, 1973	54	8	女性	初老期痴呆	-	+++	++	T.H.	Fahr型
三好, 神谷, 1975	57	4	男性	初老期痴呆	-	+++	+++	T.F.	石灰沈着
黒田ら, 1976	48	3	女性	Alzheimer病	-	+++	+++	F.T.	Fahr型
石野, 森定, 1979	56	10	男性	Pick病	-	+++	++	F.T.	Fahr型
石野ら, 1981	49	7	男性	Pick病	-	+++	+	T.F.	石灰沈着
葛野ら, 1984	79	11	女性	非定型老年痴呆	+	+++	++	T.F.	Fahr型
葛野ら, 1990	79	24	女性	Alzheimer病 (Binswanger病)	-	+++	+++	T.F.	Fahr型
空山ら, 1990	59	8	女性	初老期痴呆	-	+++	++	T.	Fahr型
	57	8	女性	Alzheimer病	-	+++	+++	T.F.	Fahr型
	56	4	男性	Pick病	-	+++	+++	T.F.	Fahr型
	64	8	女性	非定型初老期痴呆	-	+++	+++	T.	Fahr型
	72	8	女性	Pick病	-	+++	++	T.F.	Fahr型
嶋崎ら, 1992	68	22	女性	非定型初老期痴呆	-	+++	++	T.F.	Fahr型
中山ら, 1992	67	20	女性	精神分裂病	-	+++	++	F.T.	Fahr型

T.: 顆粒空胞変性 F.: 前頭葉 L.: 島 H.: 海馬 * ははは無視しうる

35

* これまでは、すべて1例報告だったが、名大精神科関連剖検例で3症例があるのはこれは偶然ではないと確信した。

* Shibayama H, et al : Unusual cases of presenile dementia with Fahr's syndrome. Jap J Psychiatr Neurol 40: 85-100, 1986.

* この時点で「1疾患単位」ではないかと予測して3症例をまとめて報告した。しかしEditor達になかなか認められず苦勞したが、藤沢 浩四郎先生(当時東京都神経研究所)、中澤 恒幸先生(当時慶応大)が大変興味を示して頂いた。

36

* その後、更に 2症例が見つかり、5症例が集まったので、1990年の国際神経病理学会で報告した。この際には、2症例は 臨床的に既にNANPDF(atypical dementia)であると診断がついていて、剖検で確認したという経緯がある。

* Shibayama H, Kobayashi H, et al: Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's syndrome(NANPDF). The 11th International Congress of Neuropathology. Abstracts p187,1990.

37

* Shibayama H, Kobayashi H, et al: Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's syndrome. Clin Neuropathol 11: 237-250, 1992.

* その2年後(1994年)に、小阪 憲司先生が3症例を挙げて「Diffuse neurofibrillary tangles with calcification(DNTC)」という新しい疾患概念を提唱された。同じ疾患ではあるが、この名称(DNTC)の方がよいと考えている。由来から申しますと私の方は 臨床症状から付けたのですが、小阪先生は 病理的立場から付けられている的確かと思えます。

38

* Kosaka K: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 594-596, 1994.

* その翌年(1995年)に 岩井清ら(名大精神科グループ)によって 臨床診断基準が提唱された。

* 岩井 清、柴山 漢人、ら: Fahr症状群を伴う非アルツハイマー非ピック痴呆症(Non-Alzheimer Non-Pick Dementia with Fahr's syndrome:NANPDF)の臨床診断基準について。老年精神医学雑誌7: 189-197,1995.

39

* 1998年には、愛知医大グループ(橋詰先生、吉田先生ら)の氏平 伸子らが、1例報告。

* 2002年には、土谷ら(松沢病院)は DNTCの 大脳基底核病変を 5症例について検討。

* Tsuchiya K, et al : Distribution of basal ganglia lesions in diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a clinicopathological study of five autopsy cases. Acta Neuropathol 103: 555-564, 2002.

* 2003年には、橋本ら(名大精神科グループ)が DNTCのglial fibrillary tanglesを自験例6例について検討。

40

* Hashimoto N, et al : Glial fibrillary tangles in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. Acta Neuropathol 106: 150-156,2003.

* 同じ 2003年には、愛知医大グループの菱川らが、DNTCでの α -synucleinの関連について検討。

* Hishikawa N, et al : Alpha-synuclein-positive structures in association with diffuse neurofibrillary tangles with calcification. Neuropathol Appl Neurobiol 29: 280-287, 2003.

41

* 2004年には、京大と名大精神科の共同研究で DNTCの剖検脳の金属元素の分析をしている。(X-ray fluorescence spectroscopy :synchrotron radiation使用) その結果 CaとPbが frontal & temporal cortex の組織で異常高値

* Ide-Ektessabi A, et al : Investigation on metal elements in the brain tissues from DNTC patients. J Electron Spectroscopy and related Phenomena 137-140(2004)801-804

42

* 2005年 石原 良子ら(名大精神科グループと京大との共同研究)が 日本神経病理学会で報告していて、まだ 論文にしていない。

* 石原 良子ら: DNTCの脳内における金属元素の検討。DNTC 4例、多量の石灰沈着のあるAD(ADHM) 1例、年齢相応の石灰沈着のあるAD(ADMM) 2例、の計 7例を検討。結果としては、DNTCとADHMの石灰沈着部位と血管から 高濃度のPbとCaが検出、CaとPbの含有濃度に正の相関。すべての細胞内には Pbの蓄積はなかった。石灰沈着が生じた場合、特にCaの蓄積量が一定の値を超えるとPbの蓄積が生じるのではないかと考えられた。

43

* 2009年には、鶴飼 克行ら(名大精神科グループ)が DNTC 6剖検例におけるNFT(neurofibrillary tangles)の分布について検討し、概ね ADの分布に類似しているが、特にtemporal pole に最も多く分布しているので、それが臨床症状の早期の人格変化、脱抑制、反社会的行為、などとの関連があるのではないかと考えている。

* Ukai K, et al: Distribution of neurofibrillary tangles in diffuse neurofibrillary tangles with calcification
Psychiatry Clinical Neuroscience 63: 646-651, 2009.

44

* 2010年には、羽瀨 知可子ら(名大精神科グループと東京都精神医学総合研究所との共同研究)が、DNTC 10剖検例のTDP-43と α -synucleinについて関連を検討している。その結果、DNTCは TDP-43と α -synucleinを高頻度に有しており、TDP-43はFTLDとの関連もあり、FTLD類似の臨床症状(人格変化、脱抑制、反社会的行為など)が出現するのではないかと考えている。

* Habuchi C, et al: Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification: With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy.
J Neurol Sci(2010)doi:10.1016

[今後の検討課題]

* 臨床病理学的位置づけ

現在は、FTLDの中のTauopathy、TDP-43, alpha-synucleinopathyと関連するが、どのような位置づけになるのか？

* 遺伝子関連(ゲノム)は どのようなか？

Tau遺伝子関連とFahr syndrome遺伝子関連とどのような関係になっているのか？

46

FTD(前頭側頭型認知症)の 病理学的分類2010

1. FTLT-tau・・・Pick D, CBD, PSP, AGD, MSTD(multiple system tauopathy with dementia), NFT-dementia,etc.(MAPT)
2. FTLT-TDP・・・Type 1-4(GRN)progranulin gene,etc
3. FTLT-UPS・・・FTD-3
Cf. UPS(ubiquitin proteasome system)
4. FTLT-FUS・・・aFTLD-U, NIFID, BIBD
5. FTLT-ni(no inclusions)

<Mackenzie IRA,et al : Acta Neuropathol 119: 1-4, 2010>

47

【柴山先生ご講演】

柴山：高橋先生、過分なご紹介をありがとうございました。今日は保住先生からお招きいただきましてありがとうございました。それでは早速、始めたいと思います。

先ほど、吉田先生のお話にもありましたように、最初は1990年に国際神経病理学会で報告いたしまして、その後、92年にそれを発表いたしました。小阪先生が94年にDNTCと命名をされて、これはいい名前だというふうに思っております。それから、吉田先生のグループの伊藤先生が小阪一柴山病というような病名を付けていただいて、最近ではアメリカでは、そういうふうに使われております。

それで、まず最初、臨床像の比較ということで、ちょっと小さくて見にくいかと思うのですけれども、まずアルツハイマー病的な所見といたしましては、先ほど吉田先生もご指摘をなさっておられましたけれども、記憶障害、あるいは見当識障害とか、あるいは失語失行というようなことがアルツハイマー病的な臨床所見としてはございます。それから、ピック病的なものとしたしましては、早期から人格が変わってしまうとか、病識がないとか、脱抑制的な症状が出てくるとか、あるいは怒りっぽくなるとか、攻撃性があるとか、場合によっては反社会的なことが起こるといったようなことがピック病的な症状かというふうに思います。両方が割と早期から混ざり合っ出てくるというのが、この病気の特徴ではないかと思えます。

これもちょっと小さくて見にくいと思うのですけれども、先ほどご紹介いただいた吉田先生のペーパーにも私のペーパーにも紹介した症例なんですけれども、まず最初の59歳の女性なんですけれども、臨床診断は初老期痴呆ということで、臨床像といたしましては記憶障害とか見当識障害とか、そういったアルツハイマー病的な症状以外に、怒りっぽいとか、あるいは自発性がないとか、落ち着きがない、人格変化があるというようなピック病的な症状があったということです。

それから、症例2のほうでございますが、この方は臨床診断はアルツハイマー病ということです。記憶障害とか、妄想とか、あるいは見当識障害、そういったアルツハイマー病的な症状以外に奇異な行動とか、怒りっぽいとか、攻撃性があるとか、あるいは滞続言語、口唇傾向というのが出てきております。

それから3例目でございますが、3例目は男性なんですけれども、この方は臨床診断はピック病ということでして、行為障害、人格変化、怒りっぽいとか落ち着きがない、さらに非常に色情的な行為を多発したという。どちらかという、ピック病に近い症状がそろっていた。ただ、失語のようなことがあったとか、失行があったとかいうようなことがございまして、そのあたりはどちらかと言えばアルツハイマー病的なのかなという方です。

それから4例目は、既に最初に3症例を86年に報告をしているのですけれども、その報告した時点でこれは1つの疾患じゃないかというふうに思っております、その段階で名前を付けていなかったものですから、非定型初老期痴呆というような病名を付けておまして、この方に関しては生前から診断を付けていたということになるわけです。その診断

を付けた根拠としては、先ほどから申し上げておりますように記憶障害とか見当識障害とか計算障害といったようなアルツハイマー病的な症状以外に、最初のうちからは少し人格変化があったとか、あるいは理解力、判断力が悪かったとか、怒りっぽいというようなことがございまして、最終的には異食といえますが、oral tendencyのような感じの症状がございました。そういうことで、一応生前診断が付いていたということです。

それからもう一人の方は、一応臨床診断はピック病になっているのですが、実はこれは最初の主治医がピック病という診断を付けたわけですが、その当時、我々は毎週、症例研究会をやっております、その中では生前にも非定型痴呆ではないかという診断が大体はついておりました、記憶障害とか見当識障害といったようなアルツハイマー病的な症状がございまして、一方で人格変化とか、あるいは拒絶的な傾向、怒りっぽいとか、あるいは思考怠惰(Denkfaulheit)のような症状もございましたので、たぶん非定型痴呆ではないかというふうに思っておりました。

これは、実は1995年に名大精神科のグループで提案した臨床診断基準ということでございます。それで、まずはとにかく認知症があって、そこで記憶及びその他の認知症状が進行的に悪化していくと。それから、これはピック病的なんですけれども、人格変化、社会的・倫理的障害、脱抑制による症状が初期から出てくる。それから、病識が欠ける。アルツハイマーの方は、割と初期のうちには自分がどうも最近では物忘れがひどいという自覚を持っていらっしゃる方が結構いらっしゃるのですが、ピック病の方は全くそういうことがないということです。それから、意識障害はないとか、65歳以前というのは実は我々たちのケースでは、みんな初老期だったということがございました。それから、除外診断的なもの、それからCT所見、これが非常に大事で、先ほど吉田先生もおっしゃっていましたが、側頭葉にまず萎縮があって、それと前頭葉も萎縮があるというケースもあります。それから、石灰化、これは基底核はもちろんあるのですが、それ以外にケースによって小脳にあるケースもあるし大脳皮質、白質にあるというケースもございます。所見としては、先ほどから申し上げておりますアルツハイマー病的な所見、それからピック病的な所見、当然なんですけど日常生活、社会生活に支障がある。

それで、純粋なアルツハイマー病とかピック病、特に若年性のアルツハイマー病と比べますと症状の進行が遅いということがあります。そのほかの臨床検査の所見といたしましては、血液検査の例えばカルシウム、リン、マグネシウム、あるいはPTH(副甲状腺ホルモン)、サイクリックAMPなどは正常である。脳波も大体異常はなくて、あったとしても非特異的な変化があった。

これは、特異的な所見ではないということです。アルツハイマー病でもピックでも何でも、ほかの認知症でもあり得る所見ということです。抑うつ、不眠、失禁、妄想とか幻覚、これくらいですね。あるいは、少し四肢に関する症状、神経学的な異常所見があるケースもあるということです。それから、ケースによってはてんかん様のけいれんもあったということです。

それから、これはあまり見られない症状ということで、脳卒中のような血管障害性の症状というものはあまり見られません。それから、確定的なものとしてはもちろん、臨床的に **probable DNTC** であって、かつ剖検で確かめられたということがあります。

この DNTC の臨床上の問題点といたしましては、なかなかアルツハイマー病とピック病と、どちらかという診断がなかなか最初はつきにくいということがあるかと思えます。再三繰り返しておりますけれども、アルツハイマー病的な症状としては、早期から記憶障害とか見当識障害、失行、失認がある。ピック病的な症状としては、早期から人格の変化、あるいは異常行動、あるいは滞続症状なんかがあります。

それからもう一つ、問題になるファー症候群なんですけれども、これがなかなか特定が難しいです。ケースによってかなり石灰化が強いケースだと、おそらく症状にかなり修飾をしているのではないかと考えられます。特に認知障害とか運動障害、あるいは人格障害にも加重して考えられるのではないかと見ております。

そういうことで、なかなか臨床的には診断が難しい、特に初期には難しいのではないかなというふうに思っております。ピック病的な所見が出てくる背景には、やっぱり先ほど申し上げたような側頭葉、前頭葉の萎縮の関係ということもあるかなというふうに思っております。

Fahr の症候群なんですけれども、1930 年に **Fahr** という人が最初の記載をしております。これが脳の欠陥に石灰化が来ている、このオリジナルのペーパーでは、かなり血管の石灰化が強い写真があります。そういう報告が 1930 年にされています。それで、先ほど話題になっておりましたけれども、**Basal Ganglia Calcification**、大脳基底核石灰化症の原因としては、まず石灰化があった場合に、**normal variant** が 50 パーセントぐらいと言われております。松果体とか脈絡叢とか、あるいは硬膜とか、あるいは基底核、小脳、そのあたりに来やすいということなんですけれども、その次が副甲状腺ホルモン、カルシウムのメタボリズムの異常、そういうことがあって、これにはいろいろございます。**Hyperparathyroidism** に、**hypo-**、あるいは **pseudo-hypo-**、あるいは **pseudo-pseudo hypoparathyroidism** というのもあります。それぞれ、いろいろなケースがあるわけです。

それから次は感染です。**Toxoplasma, rubella**、あるいは **cytomegalic inclusion disease** とか、ヘルペスとか、あるいは梅毒、そういうようなものでも石灰化が来るということがございます。それから、先ほど話題になっておりました MR と関係があるわけですが、先天異常、結節性硬化症というのがございます。それから、**Cockayne syndrome, Down syndrome**、そういったものでもかなり石灰化が来るということが知られています。

それ以外に、イアトロジニックなどの問題です。これは、京都大学の脳外科の先生がペーパーを出されていますけれども、小児の脳腫瘍に放射線療法をやった後、脳に石灰化が来たというケースの報告をされておられます。それから、これは高齢者に比較的多いのですけれども、動脈硬化が進行した場合に石灰化が起きて、それはエージングと関係あるよ

うな石灰化か、あるいはそういう動脈硬化という一つの病的な変化というふうに考えて、そういうものから来るようなものかということです。そういうように、いろいろな原因で基底核石灰化というのが起こるということです。

実際の臨床症状はどうかということなんですけれども、これも非常に多彩であることは確かです。運動的なものとしては、不器用になるとか、疲れやすいとか、歩行障害、言語障害、嚥下障害、不随運動、筋のれん縮とか、錐体路・小脳症状、精神的なものとしては記憶・集中障害、人格変化、行動異常、精神病のような妄想とか幻覚、それから認知症、実行機能低下、てんかんのような発作、慢性頭痛、失禁、高血圧といったようなものが臨床症状として挙げられております。

それで、先ほど原因が幾つかあるということを示しましたがけれども、それを鑑別するものとして血中のカルシウム、マグネシウム、アルカリフォスフォターゼ、カルシトニン、PTH、Ellsworth Howard test とか、サイクリックAMP。そのほか最近、14番目の染色体のBGC1という遺伝子が見ついているというようなことがわかっております。

これが我々の経験した例なんですけれども、これは比較的初期ですが、前頭、側頭の萎縮と、こういう石灰化がある。それから、これはかなり進行していますけれども、前頭、側頭の萎縮と、こういう石灰化があったということです。このケースも同じです。前頭葉、側頭葉、側頭葉が特に強いかと思うのですけれども、このケースの場合には基底核だけではなくて、大脳にも石灰化がありました。

それで、これは剖検脳なんですけれども、側頭葉の萎縮が強い。それから前頭葉の萎縮もあるという、典型的には、こんな感じなわけです。これがアルツハイマー病の剖検脳です。全体に萎縮している感じです。それから、これはピック病です。極端に萎縮している。だから、萎縮の状態としては、やはり側頭葉が一番ひどく障害されるけれども、ピック病ほどではないということがあるわけです。その辺が臨床症状とも関係あるかと思えます。

これがマクロの所見ですけれども、グリオーゼを見ますと、ここのところは側頭葉に強く出ているのがあります。それから、これもまた別のケースですけれども、やはり側頭葉に病変が強いというようなことがあります。これは、側頭葉の神経細胞が脱落した様子なんですけれども、DNTCの場合は平均的にはこういうに神経細胞が落ちているという感じですが。それに対しまして、例えばこれはピック症なんですけれども、ピック症の場合はこういう落ち方が、また粗鬆化の程度が少し強いという感じです。これは、白質の脱随です。これは、グリオーシスが強いところです。これが Gallyas Braak(染色)、先ほど吉田先生のもっときれいな写真が幾つがございましたけれども、こういうふうに非常にたくさん出てきて、しかもさっきおっしゃっていたゴーストもかなりあるということです。

これは、そんなに多くないほうですけれども、確かに。これは Bielschowsky(平野変法)という染色で、これは実はもし老人斑があれば老人斑も同時に出てくるという染色です。これがDNTCなんですけれども、これがちなみにアルツハイマー病の場合には、こういうふうに老人斑と神経原線維変化と同時にあるということです。これが大脳基底核の石灰

沈着です。これは、大脳皮質における石灰沈着です。これは、大脳の白質における石灰沈着です。これが小脳、顆粒層の石灰沈着です。

こんなようなことで、私が国際神経病理学会で報告した1990年に提唱したときの特徴なんですけれども、老人斑がない。それから、大脳皮質に広範囲に多数のNFTがある。それから、Fahr typeの石灰沈着がある。それから、側頭葉、それから前頭葉にはあるときとないときがあるという限局性の大脳萎縮がある。それから、大脳萎縮している部位の白質は中等度～高度の脱髄と繊維性グリオシスがあるということですね。それからもう一つは、アルツハイマー症で問題になるMeynertの基底核なんですけれども、Meynertの基底核の神経細胞脱落というのは、アルツハイマー症よりは弱いという感じで、軽度～中等度の神経細胞の脱落と。こういうことを1990年には提唱をしたわけです。

それで、実際にアルツハイマー症とピック症とDNFTCの病理所見の違いということなんですけれども、まずアルツハイマー症の場合には限局性の大脳萎縮というのは、比較的少ない。もちろんfrontal variantと言って、前頭葉に比較的萎縮が強いアルツハイマー病もございますし、それから最近注目されておりますのはPosterior cortical atrophyという、後頭葉のほうが萎縮するというタイプもございます。今、新しいアメリカの精神医学の分類はDSM-IVですけれども、今度DSM-Vのドラフトが出されております。それによりますと、アルツハイマー症の後頭葉のタイプが新しいvisual typeというふうに言ってもいいようなことが記載されております。

そういうことでありますけれども、一般的に言えばアルツハイマー病は、びまん性の大脳萎縮ということで、限局性萎縮からはピック病ないしはDNFTCであるということです。

それから、神経細胞に関しましても脱落はアルツハイマーの場合には多少強弱はありますが、びまん性の脱落が多いけれども、ピック病とかDNFTCでは比較的限局性があるということ。それから、脱髄とかグリオシスに関しましても、アルツハイマーがびまん性なのに関して、ピック病はDNFTCは比較的限局性であるというような違いですね。それから、老人斑に関しましてはアルツハイマーにはたくさんありますけれども、ピック病、DNFTCにはほとんどないということです。

それから、顆粒空胞変性に関しましては、ピックにはあまり見られないということなんですけれども、アルツハイマーはDNFTCには多少はあるということです。それから、石灰沈着はもちろんアルツハイマー、ピックにはなくて、DNFTCにはあるということです。

あと、この時点では脳底動脈の動脈硬化がある。初老期がほとんどで、動脈硬化が揚がったということがあるので、動脈硬化がないというふうに言っております。それから、もちろんピック細胞、あるいはピックの嗜銀球といったようなものもピック病を除いてないというような病理の特徴があります。

これが我々のケースにつきましてですけれども、今申し上げたようなことが大体当たるわけですが、限局性の萎縮に関しては、症例1に関しては側頭葉だけです。それから、4についてもそうなのですけれども、2、3、5に関しては前頭葉にもあるということです。

それから、ケースによっては **Insel**(島)にもあるということです。それをグリオーシスなんかはそういうことがあります。それから、神経細胞の脱落に関しましては、側頭葉は全体にあるわけですけれども、あとは前頭葉と島、**Meynert** 基底核というようなところに見られています。

ここで歴史的なことなんですけれども、最初は **1965** 年に国立武蔵療養所の安藤先生たちが3人で報告をされています。このとき、ピック病の1剖検例ということで、『**神経進歩**』に出ております。学会報告なのですけれども、この疾患の最初の症例報告です。学会報告で、その学会誌によりますと、アルツハイマーかピックかということで、かなり激しい論争がされていて、それが記載されております。

それで、**1970** 年に **Tariska** という人が1例を報告しています。この **Tariska** という人は、どうもハンガリーの人じゃないかと思うのですけれども、ハンガリーというのは何か日本と似たところがあるといいますが、モンゴル系の血が流れているようです。

それから、**1973** 年に小阪先生が報告をされております。そのときの報告は、**1973** 年に『**精神神経誌**』で、「分類困難な初老期痴呆症の1剖検例」でございまして、その後、私が学会報告するまでは一例報告で、これも先ほど吉田先生がお出しになったので詳しいことは省略いたしますけれども、そういうことがあるわけです。

それで、実はこれまですべて1例報告だったわけです。名大の精神科関連剖検例で3症例があるということで、これはやっぱり偶然ではないんじゃないかというふうに考えたわけなんです。ここで投稿したわけです。**1986** 年に3症例が出ているわけですけれども、この時点で1つの疾患単位ではないかというふうに予測して3症例をまとめて報告したわけです。ところが、なかなかエディター・レフェリーが認めてくれなくて非常に時間がかかったということがございます。

その中の経緯で、その当時、東京都の神経研究所におられた藤沢先生は、マイネルトの神経細胞の落ち方がアルツハイマーと違うというコメントをいただいております。それから、慶應におられた中澤先生は、臨床と病理を結びつけて、こういうふうだという考え方に非常に賛同していただいたというようなことがございます。

それで、3症例を報告した後に、その後、まだ立て続けに2症例が見つかったわけです。そのときには、先ほどお話ししましたように、この2症例は臨床的には既に非定型認知症であるということが生前に診断がついておりまして、それで剖検したらやっぱりそうだったということがございます。これでもう完全に納得しまして、それで**1990**年の国際神経病理学会で報告をいたしました。

このとき、どうして **Non-Alzheimer non-pick** のほうに行くという、これは確かに臨床的な見方からいって、素直にそういう名前を付けたということもございますし、当時、肝炎で **Non-A, Non-B** というのもありましたので、そういう乗りもありまして、一応、**non-Alzheimer non-Pick Dementia**、石灰沈着があるということが大事なので、**Fahr syndrome** というふうにつけました。**Calcification** でなくてファー (**F a h r**) という名前

をつけたのです。これは、その当時は、**Fahr syndrome** に関する 90 年代までの文献なんかもかなり調べてそういうふうにつけました。

その後、これがその論文ですね。1994 年に小阪先生が 3 症例も含めて DNTC という新しい疾患概念を提唱されて、同じ病気であるし、私自身はこの DNTC という名前のほうがいいというふうに考えております。立場から言うと、私のほうは臨床症状から付けた名前、小阪先生は病理的立場からきちんと付けられた。そちらが、よりの確であるというふうに思っております。

その翌年の 1995 年に先ほど提示いたしました臨床診断基準というのをつくって、『老年精神医学雑誌』に掲載をさせていただいております。

それで、これは先ほど吉田先生からのお話もございましたけれども、1998 年に愛知医大のグループの氏平先生から 1 例報告をされました。2002 年に松沢の土谷先生が、この DNTC の大脳基底核の病変を 5 症例について検討をされております。それによりますと、扁桃体の病変が一番強い。それから、その次には尾状核の病変が強い。その病変のあり方がアルツハイマーの基底核の病変よりもピック病の基底核の病変に近いという報告をされております。

2003 年に名大の精神科のグループの橋本ら、グリアの Tangle について自験例の 6 症例についてまとめて報告をいたしております。

これも先ほど吉田先生が出されましたけれども、愛知医大グループの菱川先生が DNTC の α シヌクレインの関連について検討をされておられます。

2004 年に名大の精神科と京都大学工学部の方なんですけれども、DNTC の剖検脳の金属元素の分析というのをやっております。X-ray の fluorescence spectroscopy というのをを使って、その結果ではいろんな場所の脳の病変から調べているわけです。そうしますと、カルシウムと鉛が特に前頭葉と側頭葉に非常に高い値を示しているということがあります。Ide というのは京大の先生なんですけれども、この先生がペーパーにされております。

その翌年、2005 年に名大の石原たちが京大と共同研究なんですけれども、日本神経病理学会で報告して、まだ論文にしていなくて意外なんですけれども、そのときに DNTC の脳内における金属元素の検討ということで、DNTC 4 例、多量の石灰化があるアルツハイマーが 1 例、年齢相応の石灰沈着があるアルツハイマー病が 2 例、計 7 例を検討しまして、結果といたしまして DNTC とアルツハイマー病で石灰化が強く、その分では、石灰沈着部と血管から高濃度の鉛とカルシウムが検出されている。カルシウムと鉛の含有濃度は、正の相関がある。それから、さらにすべての神経細胞に調べたけども、神経細胞の中には鉛の蓄積はなかった。ですから、石灰沈着が生じる場合に、特にカルシウムの蓄積量が一定の値を超すと、一緒に鉛の蓄積が出てくるのではないかというようなことを検討しております。

2009 年に名大精神科の老年精神医学研究グループの鵜飼らが DNTC の 6 剖検例について NFT の分布について検討をしておりますが、概ねアルツハイマー病の分布に類似して

いるわけですが、特に **temporal pole**(側頭極)のところに最も多く分布しているので、それが臨床症状の早期の人格変化とか脱抑制、あるいは反社会的行為などとも関連があるのではないかというふうに考えております。

2010年に、これは先ほど犬塚先生から紹介していただきましたけれども、羽瀨先生と東京都精神医学総合研究所との共同研究で、DNTC10 剖検例のTDP-43とFTLDについて関連を検討しています。その結果として、DNTCにはTDP-43、あるいは α -シヌクレインが高頻度に含まれていると。TDP-43というのは、FTLDとの関連もあるのでFTLD類似の臨床症状が出てくるのではないかということを考えておられます。

検討課題として、今の病理分類として考えますと、先ほど吉田先生はDNTCをタウオパチーというふうに一元化しておっしゃいましたけれども、タウオパチーももちろん大部分はそれでいいかと思うのですけれども、TDP-43とか、 α シヌクレイノパチーとの関係があるので、そのあたりはどう考えるかという問題があるんです。

これが新しいFTLDの病理学的分類 2010年ですけれども、FTLDタウというのとFTLD、TDPというのがあるわけです。シヌクレインのところはちょっとよくわからないのですけれども、そういうふうにすると、どこへ入れたらいいかという話になるわけです。そういう問題もあるのではないかと思います。

それからもう一つは、ゲノムがどうなっているかというようなことを考える場合に、今、保住先生たちがこれから検討されるファーとの遺伝子の関連、それからタウ遺伝子の関連ということがあるかと思うのですけれども、そのあたりはどういう関係になっているのかということが今後の検討課題ではないかなというふうに思っております。

以上で終わります。

【質疑応答】

高橋：柴山先生、ありがとうございます。それでは明るくして頂いて、質疑応答はいかがでしょうか。

林：岐阜大学神経内科の林と申します。大変興味を持ちました。ちょっと画像との対比で教えていただきたいのですが、病理学的には午前中のセッションでも小脳石灰化のある例、例えば吉田先生のケース5みたいな症例を見ていたのですが、例えば生理的石灰化とあまり違いのないような基底核のみを石灰化の症例は、先生のところの剖検の症例であるのでしょうか。あるいは、小脳の石灰化のみを呈するような、これはSCDとの関連のあるようなペーパーもあって、小脳の石灰化だけが目立ってしまうような症例があったのかどうか、教えていただきたいのです。

柴山：小脳の石灰化だけが目立つというケースは、DNTCに関してははずないということです。小脳のほうが強いという場合は確かにあるのですが、そのときは必ずある程度の基底核の石灰化はございます。それは確かにあります。

もう一つ、生理的範囲ではないかと思われるくらい画像上、そんなにないようなケースですね。そのケースの場合には、先ほどちょっと触れましたけれども、1つは前頭葉、側頭葉の萎縮ははっきりあるということと、臨床的にやはりアルツハイマー病的な所見とか、ピック病的な所見が必ずあるという場合には疑う必要があるのではないかと考えております。

林：石灰化プラス萎縮というものも、どうしても我々は石灰化のほうに目が行ってしまうのですけれども、萎縮プラス石灰化という組み合わせプラス臨床像がピックとADと混在したようなものをとらえて、生前診断のDNPCプロバブルとかというふうな考え方、そのほうが無難でしょうか。

柴山：ええ、無難かと思います。だから、萎縮がなければ、その程度によって生理的なのか、あるいは純粹のファーなのかという。だから、例えば小脳まで、大脳基底核にも石灰化がかなりあって、小脳なんかにもかなりあるというケースで萎縮がないような感じだったら純粹のファーに近いのではかなというふうに思いますし、デフューズなアτροφイーがちょっとあって、それで石灰化があるというようなケースだと、アルツハイマーにはそういうケースが多いと思います。

林：ただ、アルツハイマーという病理診断で偶然、小脳に石灰化があるということもありますか。

柴山：それはありますね。それは報告例があると思います。

林：ありがとうございました。

高橋：そのほかにないですか。

保住：岐阜大学神経内科の保住です。今日は先生、ありがとうございました。本当によくわかりました。このDNPC、ファー病もそうですけれども、病理を考えた場合、先生が出してくださったカルシウムと鉛、GreenfieldのNeuropathologyを見ましてもファー病ではかなりたくさんの重金属が溜まっています、その原因としていろいろ説はありますが、血管内皮の障害があって、いろいろな重金属が溜まるのではないかというような考え方をされている方もいらっしゃいます。今日の先生のお話の中で、 α シヌクレインやTDP-43が溜まるということは、何か一つ核になるタンパクとかがあって、どんどん雪だるま式に増えていくのかなというふうにちょっと考えたところです。

血管内皮の障害、病理の先生方にお伺いしたほうがいいのかもかもしれませんけれども、どこにでも頭の中の血管で溜まるというのではなくて、やっぱりカルシウムが沈着しやすい場所がある、血管構築で淡蒼球などで特異的な血管内皮の障害というようなことは、こういったファー病とかDNPCでとらえられるのでしょうか。何か血管内皮の障害があってカルシウムとか重金属とか、タンパクとまでいくと重金属と結合タンパクというものも考えなければいけないのかもしれませんけれども、何かそういう血管内皮の障害ということ、もう既に言っている先生もおられます。先生あるいは病理の先生方のコメントをいただきたいと思います。

柴山：私はちょっとわからないので、高橋先生いかがですか？

高橋：私には、DNTCの自験例はないのですが、先生がおっしゃった50パーセント近くが、あるいは正常のバリエーションかというような、そのような正常の範囲内かという症例との出会いはあります。その時、にいつも感じるのは、これは吉田先生もおっしゃっていましたが、その石灰化は血管性障害あるいは血管炎のような病態を引き起こしてないということです。そのような症例で、血管壁への石灰沈着と血管障害との関係は、よくCPCでも問題になりますが、基底核や小脳歯状核に石灰沈着はあっても、通常、神経細胞脱落はみられませせん。

今後、この方面の研究に金属、遺伝子など、多方面からのアプローチが楽しみです。

高橋：ありがとうございます。金属の話が出たわけですが、今日午前中に吉田先生は鉄の沈着のこともかなり強調されていたように思えたのですが、鉛という話も今日は出て、病理学的には、何かそういう金属の沈着というのはあるのですか。

柴山：鉄の沈着ももちろんあるわけですがけれども、さっきの元素分析で見るとピークとしては鉛やカルシウムが高いというだけで、鉄ももちろん入っています。

高橋：ただ、そのときにも、だからこれもまた吉田先生になるのですが、普通は鉄という出血の跡形として捉えられるところですが、吉田先生はそれを示したわけではないと思うのです。ここで問題にしている石灰化に出血を伴うことはまずないと思うのです。そういうところが何かおもしろいと思いました。

そのほか、いかがですか。時間はまだありますよ。

先生、素晴らしいお話をありがとうございました。症例報告に始まる臨床医としての先生のお仕事、僕も本当に感動しました。

それから最後に、羽瀧先生のDNTCにTDP-43が蓄積しているという報告ですが、実に興味ある所見です。

羽瀧：TDP-43に注目したのは、DNTCの精神症状がFTLDのそれと非常によく似ておいて、臨床診断でFTLDとされる症例が非常に多いという事実からです。それで、FTLDで蓄積が報告されているTDP-43が、DNTCの精神症状とどのように関連しているかということを検討したのです。結論としてはDNTCの約90%と高率にTDP-43の蓄積がみられるけれども、大脳皮質に主として蓄積するFTLDとは異なり、DNTCでは辺縁系に蓄積するTDP-43がFTLD類似の精神症状と関連しているということを言っております。

高橋：DNTCにTDP-43、タウとの関連など、さらに、その遺伝子を含めてフェールとの関連など、どのように考えられておられますか。

柴山：まだ今のところ全然わかりません。これからですね。すいません。

高橋：では、若干時間が過ぎましたけれども、これで終わりにします。ありがとうございました。

第18回東海メタロチオニン研究会

石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)の神経病理

愛知医科大学加齢医学研究所
吉田眞理

2011年2月5日 岐阜大学医学部

Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC)
石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病

非定型初老期認知症
側頭葉、前頭側頭葉萎縮
神経原線維変化
石灰化

Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M *et al.*
Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clin Neuropathol.* 1992; 11: 237-250.

Table 3 Neuropathologically similar cases of NAMPDF

Authors	Age (years)	Sex	Clinical diagnosis	NFTs	NFTs	Phos. gliosis	Cystosarcoid atrophy	Calcification	Localization
Rando <i>et al.</i> (1975)	59	F	Pick's disease	+	+++	+++	+	T, L	Transentorhinal cortex deposition
Harada (1976)	62	F	Alzheimer's disease	+	+++	++	+	T, E, L	Fahr's type
Kosaka <i>et al.</i> (1981)	54	F	Presenile dementia	+	+++	++	+	T, L, R	Fahr's type
Miyazaki and Kusano (1979)	57	M	Presenile dementia	+	+++	+++	+	T, L, R	Paraneuronal axonal deposition
Harada <i>et al.</i> (1976)	48	F	Alzheimer's disease	+	+++	+++	+	T, L	Fahr's type
Shibata and Moriwada (1979)	56	M	Pick's disease	+	+++	++	+	E, T	Fahr's type
Uchino <i>et al.</i> (1981)	69	M	Pick's disease	+	+++	+	+	T, E	Paraneuronal axonal deposition
Mikawa <i>et al.</i> (1980)	73	M	Alzheimer's disease (+ Braakman's disease)	+	+++	+++	+	T, L, E	Fahr's type
Present Case	52	F	Presenile dementia	+	+++	++	+	T	Fahr's type
	57	F	Alzheimer's disease	+	+++	+++	+	T, E	Fahr's type
	54	M	Pick's disease	+	+++	+++	+	T, F	Fahr's type
	64	F	Typical presenile dementia	+	+++	+++	+	T	Fahr's type
	72	F	Pick's disease	+	+++	+	+	T, E	Fahr's type

T: Temporal lobe; E: Entorhinal lobe; L: lateral; R: Right hemisphere; +: absent or slight

Kosaka K. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: A new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 594-596.

Table Reported cases with "diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC)"

Reference	Age at death (y)	Age at onset (y)	Sex	Duration (y)	Clinical diagnosis	Brain weight (g)	Localized atrophy	Remarks
1	49	48	F	11	PD	1100	T, L, R (R < L)	
2	52	51	F	1	ADP	1050	T, L > F	
3	54	47	F	7	PreD	1170	T >> Forth (R > L)	Case 1
7	57	53	M	4	AD	1030	T, L, Forth (R < L)	
8	48	45	F	3	AD	1000	T, F	
9	56	46	M	10	PD	1040	T, F	
10	49	42	M	7	PD	1090	T > F	
11	70	68	F	11	?	720	T > F	
3	79	55	F	24	AD + Bins	920	T > Forth	Case 2
4	68	46	F	22	PreD	850	T, F	Case 3
12	67	47	F	20	?	815	T, F	
13	59	51	F	8	PreD	1140	T (R < L)	
15	57	50	F	6	AD	1020	T, F	
15	56	52	M	4	PD	1000	T, Forth (R < L)	
19	64	56	F	8	PreD	1050	T	
13	72	64	F	8	?	970	T, F	
Mean	61.6	51.7		9.9		1021.6		

PD = Pick's disease; AD = Alzheimer's disease; Pre D = presenile dementia; Bins = Braakman's encephalopathy; T = temporal lobe; F = frontal lobe; R = right; Forth = frontal cortex; Pre D = frontal cortex; R = right side; L = left side

Clinical symptom

発症年齢 42歳～68歳
性差 女性に多い
経過 3～24年 平均10.5年
家族性 なし
初発症状 記憶力障害、見当識障害、精神症状
臨床像
精神症状 性格変化、易怒性、反社会的行動、幻覚・妄想、不潔行為 Pick病的
失行、失認、失語は出現しにくい
言語機能 語健忘、健忘失語、感覚失語、滞続言語
日本からの報告が大部分

Neuropathology

側頭葉、側頭前頭葉の前方優位の萎縮
神経細胞脱落とグリオーシス
タウオパチー
Neurofibrillary tangle (NFT)の広範囲な出現
NFTの形態、免疫染色性、電顕所見、出現範囲
ADと質的に区別できない
ADに比して脳底部や小脳歯状核の出現が高度
グリア細胞のタウオパチー
石灰沈着
生理的範囲を越える
被殻、淡蒼球、内包、前交連、大脳皮質・白質
小脳皮質(分子層、顆粒層)
老人斑を欠くか少数

氏平伸子、橋詰良夫. 脳の石灰化とtangleを伴う痴呆
 神経内科49:407-415, 1998

症例 65歳女性

主訴 異常行動

既往歴 虫垂切除術、45歳から気管支喘息

現病歴

若い頃から金銭に対してルーズ

55歳頃 ときどき話が通じないことに主治医が気づく

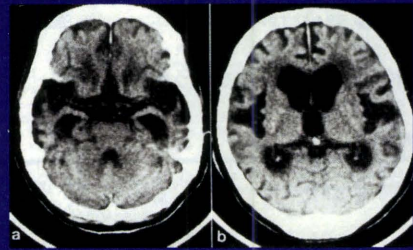
59歳 認知症の存在が疑われる

頭部CT 脳萎縮

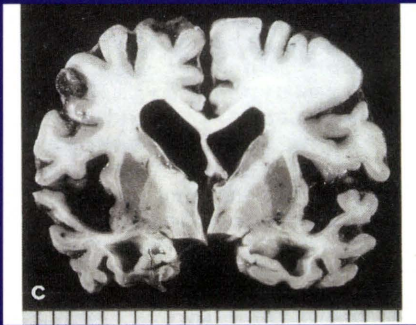
この頃より1人で遠くに出かけて帰れなくなる

勝手に出かけて警察に保護される

62歳 頭部CT



自発語の減少、
 おもちゃで遊ぶ行動
 約1年の間に徐々に差異・歩行不能となり、寝たきり状態となる
 意味不明の発語
 手の動きも拙劣
 65歳 肺炎で死亡 全経過10年
 臨床診断 アルツハイマー病



脳重850g
 大脳はびまん性に高度に萎縮
 側頭葉萎縮が目立つ

