

Hishikawa N et al. α -Synuclein-positive structures in association with diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Neuropathol Appl Neurobiol* (2003), 29, 280–7

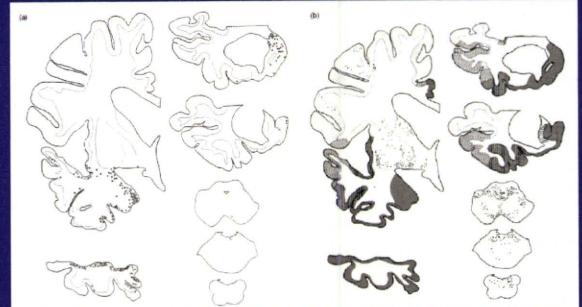
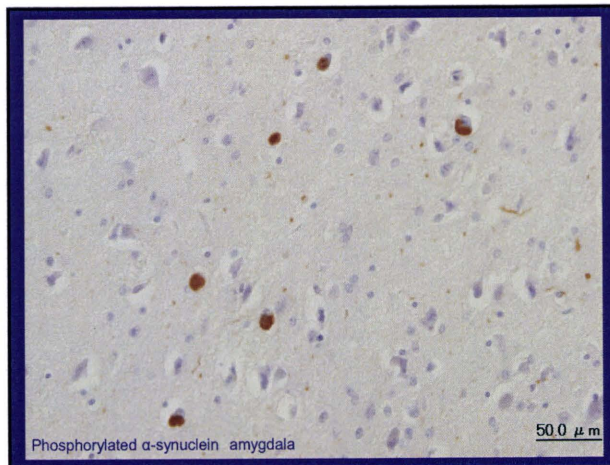
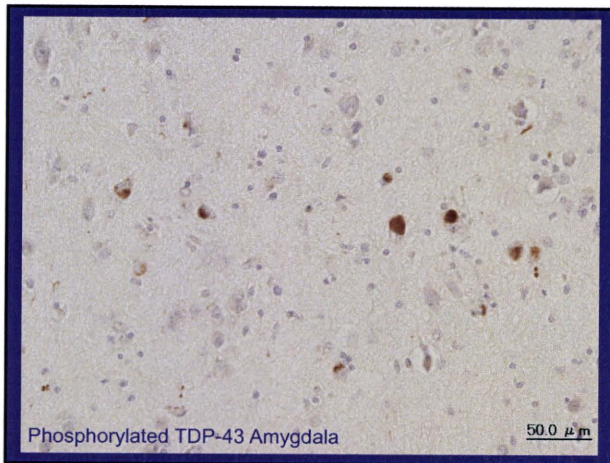


Figure 2. (A) Distribution of α -synuclein immunoreactive forms (high-magnification view, $\times 200$) in section. (B) Distribution of neurofibrillary tangles (detected by Golgi stain) in the same case. (A) no inclusion; (B) 10–50 NFW/0.01 mm²; (C) 50–100 NFW/0.01 mm²; (D) 100–150 NFW/0.01 mm²; (E) >150 NFW/0.01 mm².



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* 301 (2011) 77–85

Clinical features and neuropathological findings of 69 DNF cases		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Case		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Clinical diagnosis		PD	AD	PD	PD	AD	AD	AD	AD	AD	AD
General features	Age at onset (mean \pm SD)	61	65	65	65	65	65	65	65	65	65
	Age at death (mean \pm SD)	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
	Sex (M/F)	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
	Family history	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Genotype	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
Clinical findings	Motor symptoms	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Speech	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Memory	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Fluctuating consciousness	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Visual hallucinations	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Neuropathological findings	Brain weight (g)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
	Brain volume (ml)	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120
	Brain density (g/ml)	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04	1.04
	Brain atrophy (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Brain calcification (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Iwasaki Y et al. An autopsy case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification: Early stage pathologic findings. *Neuropathology* 2009; 29, 697-703

【症例】 死亡時70歳男性
 【生活歴】 尋常高等小学校卒業
 55歳まで自営業、65歳まで警備会社勤務
 喫煙歴(-)、アルコール摂取(-)
 【家族歴】 特記すべきことなし
 【既往歴】 高血圧で近医通院
 【現病歴】 退職する少し前(65歳)に「免許証の書き替えに行かなくて」と何度も警察に通い、様子がおかしいことに家人が気付いた。免許証を出し入れし、入れ忘れては大騒ぎした。妻が近医に入院した際には、状況を理解できず妻を捜していた。次第に妻に対して暴力をふるうようになった
 67歳時に精神科を受診し「老人性精神病」と診断された。血液検査にて腎機能障害 (BUN: 75.9 mg/dl, Cre.: 8.6 mg/dl) を指摘され内科に紹介となった

【臨床経過】

その後は当院内科にて通院加療された。不眠、失禁、徘徊、見当識障害を認めるものの、抗精神病薬は投与されなかった。妻に対してのみ、自己中心的言動や暴力行為が目立ったが、子供を含めて対外的には比較的良好な対人関係を示した。腎機能が次第に悪化したため、70歳時に当院内科に入院した(BUN: 179.2 mg/dl, Cre.: 23.4 mg/dl)。徘徊、問題行動があり、家人も血液透析を希望しなかったため尿毒症が進行して入院7日後に死亡した

入院するまでADLは自立していた。明らかなパーキンソンズムや局所神経症候は認められなかった

頭部CT、MRIは撮影されていない

臨床診断: 老人性精神病、慢性腎不全

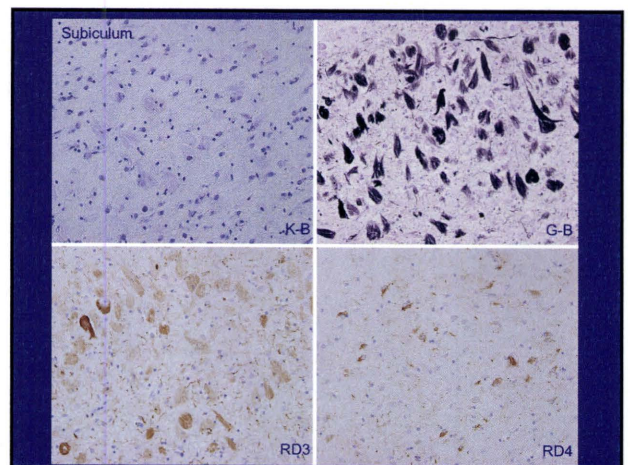


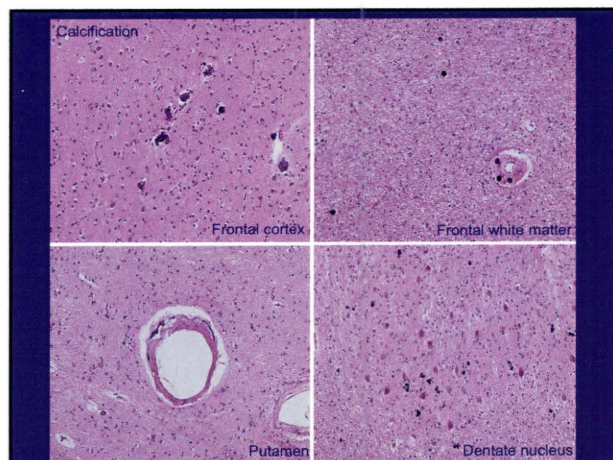
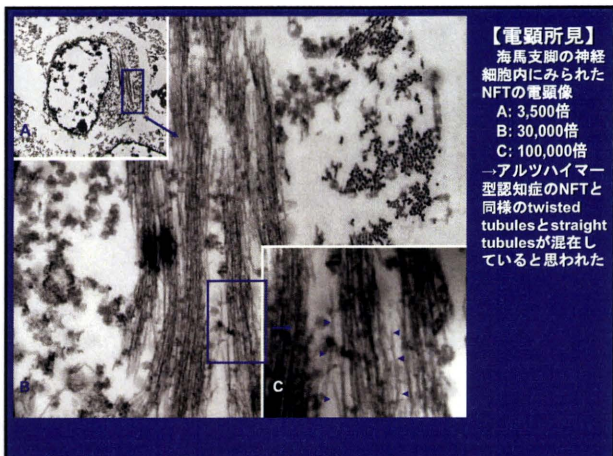
脳重1100g 死後経過8時間



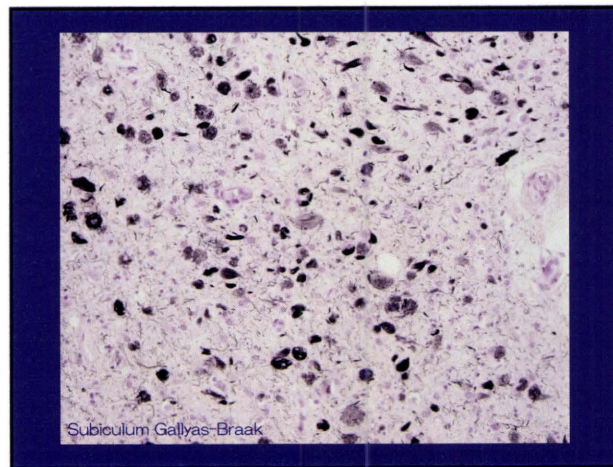
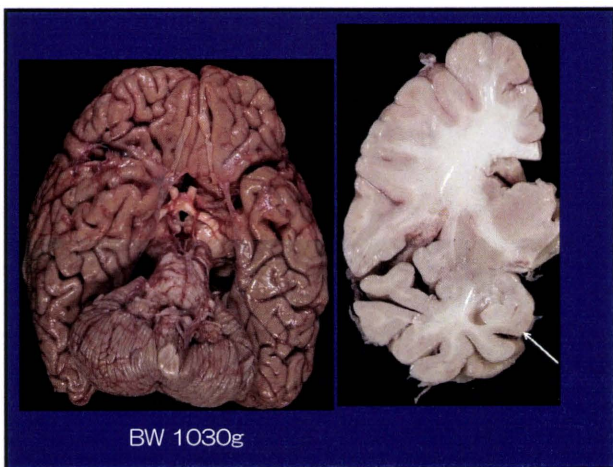
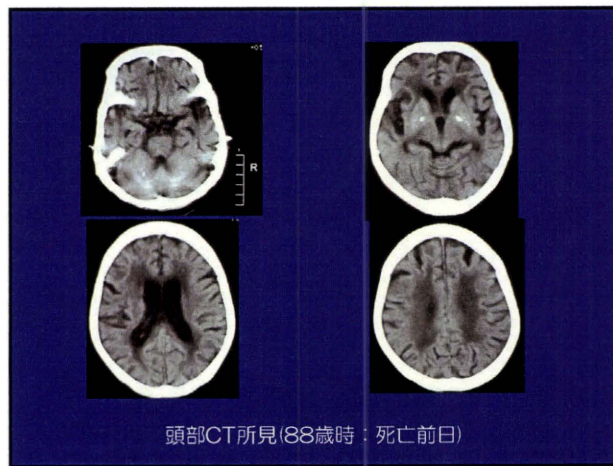
Fig. 1 Macroscopic findings of coronal section of the cerebral hemisphere. Subiculum is severely atrophic. Mild cortical atrophy is also observed in the temporal neocortex and the hippocampus. Inferior horns of the lateral ventricles are enlarged. The frontal lobe, striatum and thalamus are well preserved. Scale bar, 1 cm.

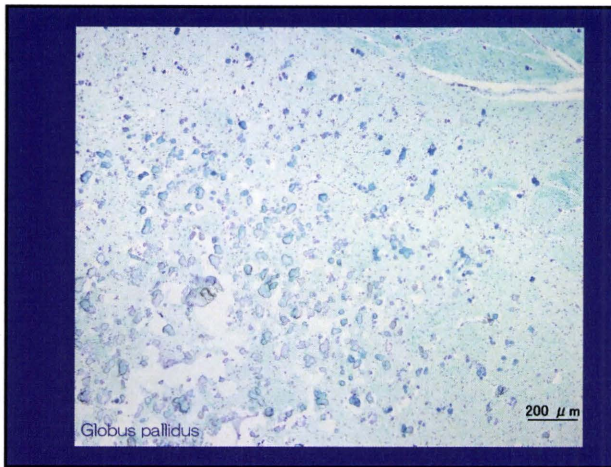
Iwasaki Y et al. An autopsy case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification: Early stage pathologic findings. *Neuropathology* 2009; 29, 697-703



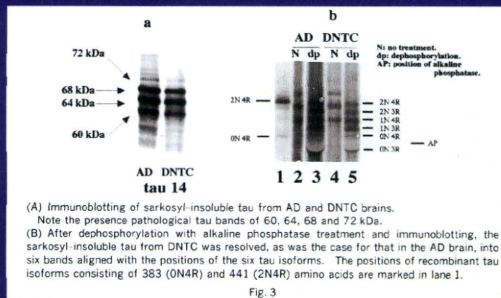


症例：88歳, 女性
 主訴：食欲不振, 脱水
 既往歴：高血圧症(近医通院中), 87歳:急性腎不全
 現病歴
 88歳-自宅で転倒, 左大腿骨転子部骨折し入院術後, 食欲不振・脱水から急性腎不全をきたし, 全身性痙攣と高浸透圧性昏睡を併発し死亡。
 入院するまで一人暮らしのため, 詳細不明だが, ADL自立, 入院中も明らかな認知症状なし。





DNTCのタウの生化学的特徴



Tanabe et al. Tau pathology in DNTC: biochemical and immunohistochemical investigation. Neuroreport 11:2473-2477, 2000

結語

1. DNTCの臨床病理像を紹介した
2. タウオパチーとカルシウム沈着というユニークな組み合わせを示す疾患
3. カルシウム以外に鉄の沈着も認める
4. シヌクレインやTDPの凝集も観察される
5. 高齢者の認知症や精神症状をきたす病態にも含まれていることが示唆される

【吉田先生ご講演】

吉田：愛知医大加齢医科学研究所の吉田と申します。よろしくお願ひいたします。犬塚先生、ご紹介をどうもありがとうございました。それから、今日お話をさせていただく機会を与えていただきました本研究会の幹事の先生方にも、この場を借りて御礼申し上げます。

それでは、今日の私の話は「石灰化を伴う神経原線維変化病（diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC）の神経病理」という題でお話をさせていただきます。

はじめに、たぶん加齢医科学研究所というのはあまりご存じない先生方もたくさんいらっしゃると思いますので、簡単に加齢医科学研究所の紹介をさせていただきます。

愛知県の愛知郡の長久手町というところに愛知医科大学があります。愛知医科大学のキャンパスの片隅の白い建物の2階の部分のごく一部が加齢医科学研究所の場所になっております。私どもの加齢医科学研究所は、主として人の脳の神経病理を担当しております。神経疾患、それから神経疾患以外で亡くなられた方の脳を中心とした研究をしております。毎年、大体200例ぐらいの脳を検索しておりますけれども、2010年10月の時点で4,300例ぐらいの脳を検索しております。この脳は愛知医科大学だけではなくて名古屋大学、それから市中の日赤病院、あるいは岐阜県内の中津川あたりまでの病院の脳を見せていただいております。それから、三重県では北西部の四日市、鈴鹿市の病院の脳もらせていただいております。

それから、最近では形態学だけではなくて、やはり遺伝子、分子生物学といったようなことを合わせて検索できるということが大変重要なポイントになっておりますので、ご遺族の方の同意が得られた症例に関しては、凍結脳を蓄積して、それがそのときにはすぐにはわからなくても、将来新しい病気の発見、あるいはタンパクの発見、遺伝子の発見といったようなことにつながっていることを実感しております。年間、大体30例前後の脳の蓄積をしております。

蓄積されている疾患は、血管障害が大変多いのですけれども、それ以外に上位運動ニューロン疾患、それから運動失調症、プリオン病以外に進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症と言われるようなタウオパチーの疾患、それからアルツハイマー病を初めとするような認知症の疾患、脳腫瘍、レビー小体関連疾患といったようなもの、もちろん感染症や免疫学的な疾患、中毒性の疾患といったようなさまざまな疾患を現実には見ておりますし、実際には小児の脳から高齢者の脳まで幅広い範囲に当たって見ております。実際に病理解剖のときには、なるべく画像と対比しながら検索するということが病変を同定する上で大変重要になってきます。

凍結組織は、原則として右の大腦半球を1センチの前額断にして、それをドライアイスのサンドイッチにしたり、あるいは液体窒素で凍結したりしております。それから、剖検後、1～2週間の後に固定が済んだ後に臨床の先生方、病理の先生方と、臨床所見、画像所見と対比しながら、どのような病変が想定されるかということディスカッションしながらブレインカッティングを行っております。私たちの施設と関係している病院40～50く

らの病院と脳を検索後に各病院でC P Cを行って、その症例の臨床像、病理像が検証することを蓄積しております。

先ほどお話ししましたように神経病理学というのは、以前は形態学で見られる封入体に基づいて分類されておりましたけれども、最近はその封入体の中に特異的に蓄積するタンパクというのが非常に重要であるということがわかってきましたので、むしろこの蓄積するタンパクをもとに分類すると、大変わかりやすくなってきました。例えば、アルツハイマー病ではアルツハイマー神経原線維変化と老人斑がたまるわけですが、このアルツハイマー神経原線維変化というのはタウのタンパクが神経細胞に凝集してできたものであるということがわかっております。

今日お話しします石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、D N T Cは、このアルツハイマー神経原線維変化が脳の中に多数蓄積しますけれども、これは基本的にタウタンパクですので、広義の意味でのタウオパチーであるということがわかります。タウオパチーの疾患は、非常に現在ではたくさんあるということがわかっています。一番よく知られているのは、ピック嗜銀球を伴うピック病ですが、それ以外に進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性核、あるいは嗜銀顆粒が辺縁系に蓄積してくる嗜銀顆粒性認知症、あるいはアルツハイマー神経原線維変化が辺縁系の特に側頭葉の内側部にだけ溜まってくる超高齢者に主として見られるアルツハイマー神経原線維変化優位型認知症（senile dementia of the NFT type, S D・N F T）といったようなものもタウオパチーに含まれています。それ以外には、シヌクレインタンパクが溜まるレビー小体病、あるいはオリゴデンドログリアの中に封入体が蓄積してくる多系統萎縮症といったようなものが、シヌクレタンパクを伴う疾患として分類されますし、2006年に同定されましたユビキチン化された封入体がT D P - 4 3というタンパクであるということがわかりました。これは筋萎縮性側索硬化症あるいはユビキチン化された封入体を伴う前頭側頭葉変性症という病気は、現在ではT D P - 4 3プロテインノパチーという名称で呼ばれております。

こういうふうに、従来は神経変性疾患としてさまざまな名称で呼ばれていた病気が、封入体に蓄積するタンパクをもとにしてタウオパチー、シヌクレイノパチー、あるいはT D P - 4 3プロテインノパチー、あるいはプリオン病といったような形で神経病理の世界でも再分類されつつあります。こんな形で老人斑は β プロテイン、アルツハイマー神経原線維変化はタウタンパク、レビー小体はシヌクレインといったように、免疫染色を行うことによって、より特異性の高い形態学を見ることが出来ます。

本日は、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病という疾患のお話をさせていただきます。この病気は大変わかりやすい病気で、先生方はよくご存じだろうと思えますけれども、特徴は非定型的な、主として初老期の人に発症する認知症で、側頭葉、あるいは前頭側頭葉の萎縮を来して、そこにはおびただしい数の神経原線維変化を見ることができて、さらにこれも生理的な範囲を超えた石灰沈着が起きるということです。今日、お見えになっています柴山先生が、本邦ではこの疾患の第一人者でいらっしゃるのですが、柴

山先生が 1992 年に自験例の 5 例を含めてこの疾患をおまとめになりました。このときにも柴山先生は既におっしゃっているのですけれども、認知症のタイプがアルツハイマー病でもなくてピック病でもなくて、その両方の症候を伴っている。つまり記憶力障害を伴いながら性格変化といったような、あるいは行動異常も少し伴っているといったような、ややミックスした形の認知症であって、しかも基底核、あるいは小脳といったようなところに、石灰化を伴って老人斑がなくてアルツハイマー神経原線維変化が非常にたくさん出現してきて、しかもどちらかというところ初老期に発症して、やや女性に多いといったような特徴があるということを、このときに既におっしゃっております。

それから、この病気は非常に日本からの報告が多いということも特徴の 1 つです。さらに、その DNTC という命名に関しましては、小阪先生が 1994 年に **Diffuse neurofibrillary tangles with calcification** という名前をお付けになりました。小阪先生も本邦の症例を幾つか集積した形で報告されていて、その基本的な臨床病理像は柴山先生がご報告になったものとはほぼ同一です。臨床像は、発症年齢は 40 代、50 代というやや初老期が多くて、大体罹病期間が 10 年弱で、臨床診断はしばしばアルツハイマー病、あるいはピック病といったような臨床診断になってしまいます。それから、基本はまず側頭葉の萎縮があって、それに前頭葉の萎縮がどの程度加わってくるかというような形の脳の萎縮があって、アルツハイマー神経原線維変化が非常におびただしい数出てくるという特徴、そして老人斑がなくて石灰化を伴っているという疾患です。

臨床症候は、発症年齢はこの時点では 42 歳から 68 歳で女性に多くて、経過は平均 10 年前後ですけれども、短いものは 3 年から長いものと 24 年で、明らかな家族歴があるものは発表されておられません。初発症状は記憶力障害や見当識障害、あるいは精神症状が主体とされておりますけれども、その精神症状としては性格変化や易怒性、あるいは反社会的な行動や幻覚、妄想、不潔行為、ややピック病的ではありますが、ピック病ほど強いものではないというふうに考えられています。それから、アルツハイマー病で見られるような脳の後方領域の失認とか失行、あるいは失語は出現しにくいと言われておりますけれども、言語機能の障害として健忘、健忘失語、感覚失語、滞続言語などがあるということが指摘されております。日本からの症例報告が大部分です。

神経病理の特徴としては、主として側頭葉、あるいは側頭前頭葉の前方領域の非常に強い萎縮が見られていて、大脳皮質の神経細胞の脱落とグリオシスが見られます。神経病理は、先ほどお話ししましたようにタウオパチーの病理像です。1 つは、アルツハイマー神経原線維変化が非常に広範囲に出現してきます。その形態や免疫染色性、電顕所見といったようなものはアルツハイマー病と基本的には区別できないというふうに言われておりますけれども、その出現範囲に関しては、特にアルツハイマー病に比較して脳幹部や小脳歯状核の NFT の出現が、やはり非常に高度であるということが 1 つの特徴となっております。それから、アルツハイマー神経原線維変化というのは神経細胞の中に出現する形態ですけれども、DNTC でもやはりグリア細胞の中、主としてオリゴデンドログリアの中

にもタウの封入体が確認されております。

もう一つの大きな病理像である石灰沈着ですけれども、これは生理的に見られる範囲を超えておまして、被殻、淡蒼球、内包、前交連、大脳皮質や白質、そして小脳の皮質、分子層、顆粒層といったようなところに見られております。それから老人斑があっても少数であって、アルツハイマー病という診断にはならないということが重要なポイントです。

愛知医大加齢医科学研究所では、現在までのところ5例のDNTCを私たちは見ることができました。これは、約25年間に蓄積された4,230例の脳うちの5例で、非常に稀な疾患であるように思われますけれども、この4,230例の蓄積というのは主として神経内科領域の剖検例から来ておりますので、母集団によってかなり蓄積の頻度というのは違ってくるだろうと思います。

このケース1や2は、比較的初老期に発症して、ケース2は、やや経過が短いですが、大体10年ぐらいの経過、あるいは20年以上の方です。臨床診断は、みんなアルツハイマー病、あるいは精神遅滞といったような臨床診断になっている方もみえて、脳の萎縮部位は基本的には側頭葉です。一応、アルツハイマー病のブランクのステージで、アルツハイマー神経原線維変化の分布を測定しますと、大体5から6、ちょっと軽い人では4くらいというふうに算定されている方もいますけれども、非常に高度なNFTの出現が見られていて、老人斑はほとんどないということです。それから、もちろん全例に非常に強い石灰化が見られています。

後で少し触れますけれども、私たちのところでは従来、DNTCというのは初老期発症の疾患であるというふうに考えられていましたけれども、かなり高齢発症しているように思われる人もいて、こういう人は少し病理像がマイルドになっているという傾向が見られております。これはまた後でちょっとご説明させていただきます。

まず、典型的な症例をご紹介します。この方は65歳の女性で、主訴は異常行動、55歳ごろからときどき話が通じないということや呼吸器の主治医の先生が気がついておられます、59歳ごろには何か認知症があるのではないかとということが疑われて、頭部CTを撮ったところ脳の萎縮があるということに気がつかれています。このころから1人で遠くに出かけると帰れなくなる、あるいは勝手に出かけてしまって迷子になって警察に保護されるというようなエピソードが記載されております。

これは62歳時の頭部CTですけれども、側頭葉と前頭葉の強い萎縮、脳溝の開大、脳室拡大というのが見られていると同時に、この基底核、小脳の石灰化があることがわかりました。それから、脳室周囲の白質の低吸収域がやや目立つということが観察されます。この頭部CTを撮った時期には自発語が減少しておもちゃで遊ぶ行動といったような、やや幼児的な傾向が見られたりして、約1年の間に徐々に歩行が不能となって寝たきり状態となっております。意味不明の発語が起きたり、手の動きが拙劣となったりして、全経過は10年で65歳で亡くなっておりますけれども、臨床診断はアルツハイマー病でした。これは、剖検時の固定後の脳の断面です。脳重量850グラムで非常に強い脳の萎縮が見られており

ます。基底核を通る断面で、こちらに扁桃核を通る側頭葉の内側面が見えますが、主として側頭葉、そして前頭葉に非常に強い皮質の萎縮が見られています。

これは、前頭葉の前のほうから視床を通る滑面にかけて、側頭葉と前頭葉の萎縮を見たものですが、側頭葉の前のほうからかなり後方の海馬領域にかけて脳回が内側面、中側頭回も含めて非常に強い萎縮を示しているのがわかります。あとは、前頭葉の皮質も萎縮して、側脳室は拡大しております。

ボリュームは小さくなっておりますけれども、基底核の有髄線維の染色性自体は、そんなに悪くありません。それから脳幹部小脳は、小脳には石灰沈着は画像上は見られますけれども、あまり強い萎縮は見られていません。これは、萎縮のためにわかりにくくなっておりますけれども、海馬領域のCA1の領域を拡大したもので、ここには正常で見られる錐体細胞が高度に消失した状態になって、ここにゴーストタンブルというふうに私たちは呼んでいますけれども、細胞が消失した後に化石のように残っているアルツハイマー神経原線維変化の線維状の構造物が、HE染色でわずかに観察できます。背景には、強いグリオシスが起きております。これは、ガリアス・ブランク染色という染色で見ますと、神経細胞体もうなくなってしまった後ですので、ガリアスの染色性が薄くなって灰色に見えておりますけれども、この一つ一つのところがアルツハイマー神経原線維変化のあった場所であるということがわかります。大分変性してきて、ガリアスの染色性が低下してきております。

こちらがDNTCの側頭葉の皮質、こちらがコントロールですけれども、コントロールに比べて皮質の幅が非常に狭くなってきて、2層、3層の錐体細胞層を示しておりますけれども、非常に強い神経細胞の脱落が起きていることがわかります。HE染色で見ますと特に皮質の2～3層の神経細胞の脱落が非常に強く起こっていて、ここは基質が粗鬆化して少し表層には軽い海綿状の変化も観察できますけれども、このような形で、この病気では嗅内野皮質の神経細胞の脱落が非常に強く見られます。こういう皮質を先ほど海馬のところでお示したガリアス・ブランク染色というので示しますと、たくさんのアルツハイマー神経原線維変化が錐体細胞層のところに出現しているのがわかります。

これが拡大したところですが、細胞がまだ生き残って比較的元気のいいところは、こういうふうに黒く見えておりますけれども、ゴーストタンブルと言われる細胞体が消失してしまっていて、化石のように残っているタンブルに関しては、色調がガリアスの染色で糸屑性が脱落して灰色になっているのがわかります。それ以外には、このニューロピルというところにスレッドと言われる、主として神経細胞の突起の中に含まれる糸屑性の構造物が無数に出現しているのがわかります。こんな形で比較的元気そうに見える神経細胞、それからアルツハイマー神経原線維変化が黒く見えているもの、それから細胞体が確認できないのだけれども、そこにこういうふうにゴースト化したアルツハイマー神経原線維変化の亡骸みたいな形がここに残っております。

リン酸化タウ免疫染色でみると、このような形でNFTがタウ陽性に出てくるというこ

とに加えて、この神経細胞の外にある主として神経突起の中に非常にたくさんのタウ陽性の構造物が出現しているというのがわかります。タウというのは、3リピートタウと4リピートタウという、6つのアイソフォームがあって、そのアイソフォームの組み合わせによっていろいろなタウオパチーの型が知られております。アルツハイマー病では、その3リピートと4リピートの両方が凝集するということがわかっているのに対して、例えば進行性核上性麻痺、あるいは大脳皮質基底核変性症という病気では、4リピートタウが溜まるということがわかっています。タウのアイソフォームの免疫染色でみるとこの疾患では、基本的にアルツハイマー病と同じように3リピートタウ、RD3と書いてあります、と4リピートタウ RD4と書いてありますが、両方のアイソフォームが出現していることがわかります。また、リン酸化されていて一部ユビキチン化されていることがわかります。

このようなタウの沈着というのは、先ほど萎縮が強かった側頭葉だけではなくて、これは前頭葉の皮質ですけれども、非常に広い範囲にわたり、アルツハイマー神経原線維変化とニューロピルスレッドと言われる神経突起の中のタウ陽性構造物がたくさん見られます。

脳幹の諸核ですけれども、黒質の神経細胞には通常、あまり強い脱落は見られません。この症例では黒質にはかなり強い神経細胞の脱落が見られますけれども、迷走神経背側核の神経細胞はよく保たれています。この病気では、アルツハイマー病に比して脳幹や小脳にもタウの沈着が強く見られますけれども、この症例でも黒質を見ますとタウ陽性のニューロン、あるいはスレッドがたくさん出現しているのがわかります。

これは、氏平先生の論文の中でNF Tの分布を示したところですが、前頭葉、側頭葉の海馬領域、それから側頭葉極から後方領域、基底核、脳幹、小脳といったような非常に広い範囲にわたってNF Tが出現しているのがわかります。また、石灰化に関しましては、これは淡蒼球ですが、非常に多数の石灰沈着がこの基底核領域に出現しております。拡大すると、主として血管周囲にたくさん出現しています。

大脳皮質は非常に強い神経細胞の脱落、それからタウの沈着が見られますが、淡蒼球にもタウの沈着はありますけれども、神経細胞の脱落やグリオシスは案外軽いというのがわかります。これは血管ですけれども、ここに血管の内皮細胞がありますが、おそらく外膜にカルシウムの沈着があることがわかります。

それから、これはもう少し径の大きな血管なんですけれども、中膜から外膜にかけて、このような形でカルシウムが沈着しているのがわかりますし、場合によってはこういう内皮細胞の外のあたりにカルシウムが沈着しているように見えるものもあります。さらに、これは毛細血管ですが、こういうところにもカルシウムが沈着して、血管の径を問わずカルシウムの沈着が起きているということがわかります。これは、小脳皮質で、樹状突起が少し腫大しているところですが、症例によってはこのようにプルキンエ細胞の樹状突起のところにもカルシウムが沈着しているのを見ることができますし、プルキンエ細胞の細胞体にもカルシウムが沈着しているように見える像を観察することもできます。ただ、

これは非常に数としては少数だろうというふうに考えます。

もう一つDNTCというのは、タウ以外にどうもいろんなタンパクが少し蓄積してくる傾向があるというふうに考えられています。これは、一次性に蓄積しているのか、あるいはタウが凝集する過程で、二次性にいろいろな細胞内の凝集機構が亢進した結果起きてくるのかということに関しては議論のあるところですが、その1つに、シヌクレインの沈着が見られるということです。

これは今の症例で、右がタウの沈着、左がシヌクレインの沈着を見たものです。主として、側頭葉の内側面のタウの沈着が非常に強い扁桃核から海馬傍回といったようなところを中心として、シヌクレイン陽性の細胞が出現しているのがわかります。一部は、脳幹部にもシヌクレイン陽性の構造物が観察されています。

実際の免疫染色で言いますと、これは扁桃核のシヌクレインの免疫染色ですが、このように神経細胞の胞体の中にシヌクレイン陽性の構造物が出現しているのがわかります。

それから、これは最近、名古屋大学の羽渕先生や入谷先生たちのグループから出たお仕事ですが、2006年にALSや前頭側頭型認知症のユビキチン化されたタンパクの主要な構成タンパクであるということが同定されたTDP-43というタンパクも、このDNTCに出現しているということを10例の症例を詳しく検索されて、ご報告になった論文です。

先ほどの症例も、これはリン酸化TDP-43の免疫染色で見ますと、同じように扁桃核の神経細胞の中にTDP-43が凝集しているのがわかります。ただ、私たちはTDP-43プロテインノパチーのALSやFTLDを見ておりますけれども、この出現の仕方は決して少なくはないのですけれども、全体としてシステムに出現しているFTLDに比べると、ややランダムに出現しているのかなという印象があります。ただ、この形態を見ただけでは、これがプライマリーなのかセカンダリーなのかという形態の区別はできないという状態です。

次にお話しするのはケース2に相当する症例です。この方は経過の途中で癌で亡くなられ、一応5年くらいの経過だと考えられる症例です。死亡時に70歳の男性で、65歳ごろから免許証の書き換えに行かなくてはと何度も警察に通い、様子がおかしいことに家人が気がついていらっしやいました。免許証を出し入れして、入れ忘れては大騒ぎをするというようなこと。それから、妻が近医に入院した際には状況を理解できずに奥さんを捜してしまふ、あるいは奥さんに暴力を振るうといったようなエピソードがあります。67歳時に精神科を受診して老人性の精神病というふうに診断されています。血液検査で少し腎機能が悪いということがわかって、内科に入院となっております。

あとは内科でフォローされた方で、不眠とか失禁、徘徊、見当識障害は認めるものの抗精神病薬は投与されていなくて、妻に対してのみ自己中心的な言動や暴力行為が目立ちましたけれども、子供を含めて対外的には比較的良好な対人関係を示しております。入院時

には徘徊などの問題行動が起きて、ご家族も血液透析を希望しなかったために亡くなっております。入院するまでADLは自立しておりましたし、明らかなパーキンソニズムや局所の神経症候は認められていないということで、残念ながら頭部のCTやMRIというユーロイメージングは撮影されていない状況です。

肉眼的には側頭葉の前のほうに少し萎縮が見られますけれども、脳重は1,100グラムということで、脳重の減少は比較的軽い範囲内にとどまっています。これは断面ですけれども、先ほどの症例に比べると側頭葉の内側面、扁桃核を通る内側面で、この海馬傍回のあたりの皮質は非常に萎縮が強いのですけれども、それ以外の部分の皮質の萎縮はかなり軽くて、むしろマクロでは診断が難しいということがわかります。組織学的に見ますと、こちらが海馬支脚のところですが、非常にたくさんのガリアス陽性、あるいは3リピート、4リピートタウの免疫染色で陽性のアルツハイマー神経原線維変化が出現しております。

このようなNFTは前頭葉、あるいは帯状回、視床内側核、あるいは脳幹の上中心核といったようなところを含めて非常にたくさん出現していて、老人斑がなく、しかも石灰化があるということで、DNFTCというふうに診断をされております。

電子顕微鏡で見ますと、このようにアルツハイマー神経原線維変化はアルツハイマー病と同じようにペアド・ヘリカル・フィラメント、と一部ストレート・チューブルが混在して束状に走行する構造を取っていて、アルツハイマー病と基本的には同じ構造を取っているというふうに考えられます。

一方、石灰化ですが、前頭葉の皮質、あるいは皮質から白質、それから被殻、小脳歯状核といったようなところに石灰化が見られております。これは、小脳の顆粒細胞層です。紫色に見えるところが石灰化のために少し粒状に見えているところです。これはコッサ染色、こちらはダール染色というカルシウムの染色ですが、このような形でカルシウムの沈着が見られています。

それから、先ほどの症例1でも確認していることですが、カルシウムが沈着している部位にはベルリンブルーという鉄染色でみると、同じように鉄も沈着しているということがわかります。

この方もDNFTCですが、この方で特徴だったのは、細胞脱落は最初の症例に比べると罹病期間が短いために少し軽いかなということ。それから、特に小脳の顆粒細胞層を含めたところでの石灰沈着が、やや目立ったということが特徴でした。それから、この方はシヌクレインの陽性構造物はあまり確認できない症例でした。こういうふうに、症例ごとによる差が少し見られるというふうに考えられます。

今度は、臨床的にはもちろん認知症らしいエピソードがあまりなくて、病理学的に検索するとどうもDNFTCなのではないかと思われた高齢者の方が見えましたので、それをちょっと紹介させていただきます。これは三室先生が、第2回日本神経病理学会東海北陸地方会で発表した症例です。症例は88歳の女性で食欲不振と脱水ということで近医に入院した

方です。高血圧とか腎不全があった方ですけれども、88歳のときに自宅で転倒して、左の大腿骨骨折をして入院しております。術後に食欲不振、脱水から腎不全になって全身けいれんと高浸透圧性昏睡を来して亡くなっております。入院するまで独居で、きちんと通院していらっしやったということ、それから、入院中も明らかな認知症のエピソードというのは記載されておられません。死亡前日にけいれんを起こしたために頭部CTが撮られていたのですけれども、これを見ますと基底核や小脳を中心に石灰化が見られて、わずかですけれども、側脳室下角が開大して、前頭葉の白質がやや淡明化しています。脳の肉眼的所見です。脳重は1,030グラムで、この方は肉眼的に見ても側頭葉の萎縮はあまり強いものではありません。剖面で見ましても、わずかに海馬傍回のところの側副溝は開大しているかしていないかくらいで、むしろ肉眼的にはわからないと言ったほうが正確かも知れません。黒質や青斑核の色調もよく保たれていました。

ただ、病理学的に見ますと、これは海馬支脚のところですが、多数のアルツハイマー神経原線維変化が出現しております。これは側頭葉の前のほうですが、側頭葉極や扁桃核といったようなところに多数のNFTが出現しております。それから老人斑は、これは後頭葉ですが、βプロテインの免疫染色でもごく少数しか確認できません。それから、先ほどCTで見られた無数の石灰沈着、これは淡蒼球のところですが、非常にたくさんの石灰沈着が見えまして、ダール法やコッサ法、あるいはベルリンブルー染色で、血管内膜から外膜、中膜から外膜にかけてカルシウム、あるいは鉄の沈着が見られています。

この方は、特に前頭葉の皮質や白質の小さな毛細血管レベルにも鉄あるいはカルシウムの沈着が見られました。小脳の歯状核にもこんな形でカルシウムの沈着が見られています。

この方は高齢者で、しかも非常に全体としては病変が軽いDNFTCであったという特徴がありますけれども、老人斑やレビー小体は見られていませんでした。

そういうことで、今日ご紹介した症例は、この症例の1と2、そして症例5ですが、この1と2は比較的典型的でやや経過が短い症例だったということがありますが、高齢者の中には、こんな形で臨床的にあまり診断されないまま、実際にはカルシウム沈着とNFTの出現を伴うような症例が存在している可能性が示唆されました。

このDNFTCでは3リピートと4リピートの両方のタウが出現するというお話をしましたけれども、これは2000年に田邊先生が実際に脳のウェスタンブロットで、どういうバンドが出るかということをお調べになったお仕事です。ADとDNFTCを比較して、基本的には3リピートと4リピートの両方のバンドが観察できているというお仕事です。今のところ、アルツハイマー病とタウのアイソフォーム自体に関しては、あまり明確に区別できないというふうに考えられています。

今日はDNFTCの臨床病理像をご紹介させていただきました。タウオパチーとカルシウム沈着という大変ユニークな組み合わせを示して、私たちの調べたところではカルシウム以外にもどうも鉄も沈着しているだろうということがわかっております。また、NFTの

形成以外にシヌクレインやTDPの凝集も同じように少し起きているのではないか。これは必ずしもプライマリーかセカンダリーということはわかりませんが、こういうものも少しある。それから、高齢者の認知症や精神症状を来す病態にも、この病気が隠れている可能性があるのではないかというふうに思われます。

以上です。ご清聴、どうもありがとうございました。

【質疑応答】

犬塚：吉田先生、どうもありがとうございました。非常に詳しい解析をいただきましたけれども、何かご質問あるいはコメントがありましたらお願いします。

林：教えていただきたいのですが、ファール病に近いような高度な石灰化を伴う例、逆に生理的に近い例というのもあって、放射線科からのコメントでは生理的石灰化という解釈で、MRI所見からアルツハイマー病というふうに臨床診断をせざるを得ない症例もあると思います。病理学的に石灰化の見られる範囲とCTで石灰化が見られる範囲というのは、同じですか。それとも、もう少しそれを超えて、病理学的には石灰化があって、CT診断で認めてないが組織切片を見てみると石灰化が結構あるのでしょうか。

吉田：基本的には病理で見たほうが、より広い範囲で石灰沈着を見ることができます。淡蒼球とか被殻、小脳歯状核なんかではCTでも非常に石灰化はわかりやすいのですが、さきほどお示ししましたように例えば前頭葉の皮質と白質とか、そういうところも組織学的に見るとかなり、特にキャピラリーレベルの石灰沈着が見られることが、症例ごとに差はありますけれども、あると思います。

林：臨床家としては、なかなかDNTCという診断を下せない、アルツハイマー病というふうに診断をせざるを得ないので、何か臨床へフィードバックできる病理側からの、こういうものがあればDNTCだというのがあれば教えていただきたいと思います。

吉田：1つは、やはり石灰沈着が非常に強いかどうかというのもポイントになると思います。通常アルツハイマーの人も、もちろん生理的な石灰沈着が見られますけれども、非常に小脳の歯状核も含めて石灰沈着が広範に見られるということがレアだと思しますので、そこら辺は鑑別になると思います。最近、サロゲートマーカーということがよく言われているのですが、髄液のβプロテインの値がとて下がっているとよりAD的であるとか、そういうようなことがよりサポート的な所見になるかもしれません。

ただ、画像でどれくらいわかるか、これは大変重要な点だと思いますけれども、そこら辺はとても難しい、萎縮のパターンから見るとADもDNTCも非常に側頭葉の内側面を含めた萎縮が出てくるので、そこら辺では少し難しい点があるかもしれません。

犬塚：ありがとうございました。カルシウムの沈着に関しては、キャピラリーの画像が出ていましたけれども、その沈着は常に血管の内膜からというわけではないのですよね。

吉田：内膜というわけではない、むしろ外膜のあたりに付いているのかなと思われる所見

もあるというふうに思います。

犬塚：ほかにいかがでしょうか。はい、どうぞ。

保住：どうもありがとうございました。先ほどの当科の林の質問と関連しているのですが、日本病理学会東海地方会で提示された症例の組織を私も見せて頂きましたが、頭部CT写真でもある程度の石灰化はありますが、組織の石灰化は非常に強いです。また、小阪先生がJNNPに発表している頭部CTの石灰化は軽度です。そういった点で石灰化というだけでDNTCを診断するのは、非常に難しいと思います。やはり先生も言われましたようにマーカー、今日お話しいただく伊藤先生にPETとかで詳細に組織の石灰化をディテクトできるような方法を開発していただかないと、我々が生前、臨床的に診断するのが難しいと考えております。また、ケース5の場合も私も驚いたのですけれども、組織の石灰化が非常に強い。画像とは必ずしもパラレルでないように思うのですが、先生は病理の立場から見られて、さらにいかがですか。

吉田：たぶんCTの断面にもよるとは思いますけれども、今回の症例はかなり淡蒼球の石灰沈着は強かったと思いますけれども、基本的にはDNTCは基底核の石灰沈着はとても強いと思います。それから、小脳の石灰沈着に関してなんですけれども、今日お出した中では症例2なんかは比較的強いのですけれども、症例1はやや軽いとか、症例ごとにその石灰沈着の分布とか程度というのにはばらつきがあって、必ずしも石灰化の程度とNFTのステージングとパラレルには動いていないかなという気がしております。

保住：もう一点ですが、ケース4に臨床診断がMRという症例がありました。そうすると、例えば今、症例を集計していますが、MRですと、例えば10歳ぐらいのときからMRがあって、後はその自然経過ですね、カルシウム沈着が、たまたまCTを撮ればいいのですけれども、いつから始まったかはわからないと思うのです。こういう石灰化というのは、DNTCもフェール病もそうなのですが、自然経過というのはどういうものなのかなと考えております。先生、柴山先生、あるいは経験ある先生にご意見をお聞かせいただきたいのです。

ケース4が10歳でMRとして来られた、石灰化がないのかもしれませんが、ああいう例というのがDNTCと診断するのは極めて難しいのではないのでしょうか。中高齢者になって初めて認知症が出て、石灰化があつてDNTCということがあるのですけれども、ひょっとしたら若年者の症例で、フェール病と思われる中にも実はDNTCがあるのかなというようなことも考えさせられ、非常に興味ある症例でした。自然歴という点で、先生は何か、難しいのでしょうか、病理の立場からいかがでしょうか。

吉田：確かにMRというだけの臨床診断ですけれども、後でCPCで少しディスカッションすると、やっぱりある一定の時期から知的機能低下が強くなっていくという臨床経過を見ることはできますので、やっぱりどこかで何か、やや病的な過程が始まっている。だから、全経過がすべてDNTCというわけではないだろうというふうに考えていますし、このDNTCに限らずMRの方というのは、ときどきPSPとかCBDを実は合併する症例

を私たちは経験していて、そういう人たちは必ずMRの経過の中で、どこかで非常にデクラインが強くなるポイントが出てくるので、やっぱりそこからプライマリーかセカンダリーかは別にしても、何かより強い病的な過程が始まっているだろうというふうに思います。

先生がおっしゃったように臨床診断はとても難しく、こういうのは非常に長期間の画像でのフォローアップとか、そういうのがあるといいかなというふうに思います。

保住：どうもありがとうございました。

犬塚：ほかに。はい、高橋先生。

高橋：高橋：先生、ありがとうございました。本当に勉強になりました。先生がおっしゃったように、DNTCは日本に多いと思われませんが、実は、私は新潟におりますが、これまで1例も経験しておりません。例えば、日本人のルーツという話でもありませんが、以前に読んだ中国の歴史に、ある時期、紀伊半島（愛知、名古屋も入るか）あたりには中国大陸からかなりのヒトが入ってきたと書いてあったように記憶しています。とすると、これは日本に多いと言うけれど、その患者である日本人のルーツは中国かも知れませんね。先生も中国の神経病理に詳しいと思うのですが、そこには剖検例がまずありません（剖検例を得ることがどんな慣習のためか、非常に困難）。私も以前から巨大な人口を有する中国の神経科学の発展に興味を持っているのですが、今後、中国の仲間とDNTC研究をプロジェクト化して、さらに研究を進展・展開のおもしろいというか、大事かもしれませんね。

現在の中国、剖検例の解析は無理としても、神経内科の診療の場で、MRIで脳の石灰化がどれくらい見られるのか、まずは臨床面からの共同を開始してもいいですね。

吉田：どうもありがとうございます。

犬塚：ほかにいかがでしょうか。はい、そちらの方。

塩屋：国立病院機構宮崎東病院の塩屋と申します。基本的な質問をさせていただきたいのですけれども、石灰沈着した血管に炎症細胞浸潤みたいなものがないのかなと思うのですけれども。

吉田：それも大変大事な点だと思うのですけれども、先ほど少し病理像をお示しましたように、非常に静かなんですね。何かそこで炎症を起こしているとか、リンパ球とかマクロファージを含めた炎症が起こっているという証拠はあまりつかまらないということと、もう一つは、これはよく言われていることなんですけれども、あまり血管障害を起こした後、あるいは小梗塞とかはみられず、ちょっと血管周囲腔の拡張が見られる程度で、何か血流障害を起こしているかどうかということもちょっとわかりにくいというのが病理像を見たときの私たちの印象です。

犬塚：ほかにいかがでしょうか。

私から質問ですが、側頭葉の萎縮が非常に強いわけですけれども、ニューロフィブラリー・タングルの分布の方がかなり広範でありまして、このところが一致しないことについて何かコメントはございますか。

吉田：大変大事な点で、このDNTCというのは非常にタウオパチーとしての分布は脳全

体に強くて、そこら辺はある意味ではアルツハイマー病とかなり違う点ではないかなというふうに思います。それが今のところ、タウのアイソフォームとか、そういうレベルでははっきりしません。形態学的に病理標本を見れば、石灰化とはとくに別、**NFT** がきわめて多い点では区別できるだろうと思います。

犬塚：ほか、いかがでしょうか。それから、先生の最後の5番の症例をお聞きしていると、ADやあるいはちょっと変わった老人というような形で埋もれているのではないかと思います、どうでしょうか。

吉田：この高齢化社会ということで、もう少し画像で、高齢者の施設をスクリーニングしていくと、かなり見つかる可能性があります。今日は、引用をいたしませんでしたが、そういう報告も幾つかあると思いますので、大変重要な点だろうと思います。

犬塚：高齢者は一般に、CT上、年齢相応の石灰化ということで、レポートされますけれども、ひょっとしたらそういう方の中にはDNTCの初期の方が含まれているのかもしれないですね。

吉田：合併している症例がある可能性は十分にあると思います。

犬塚：ほかにいかがでしょうか。はい、先生、どうぞ。

高橋：一つ確認なのですが、基底核や歯状核の石灰沈着ですが、先生のスライドだけを見る分には、僕はやっぱり正常でもみられる範囲の程度のものかなという感じがしたのですが。ただ、DNTCの自験例がないもので、本症で先生が示された毛細血管レベルまでの石灰沈着というのは、確かに見たことないのかな、というのが実感です。先生が示されたスライドは、やはり細かいところまで、そして広い範囲に石灰沈着を見るという点で、かなり正常から逸脱しているという感じでしょうか。

臨床的には、今はどれくらいのきめ細かさで石灰沈着の画像で撮れるか、小さくても皮質の中はかなり広がっているようなものをディテクトできるという精度が得られているのか、興味がありますね。

吉田：そうですね。ありがとうございます。

犬塚：柴山先生、何かコメントはございますか。お昼からまたお話しいただきますけれども。

柴山：臨床的には、やはり画像的に前頭葉、側頭葉の萎縮があつて石灰化がある。しかも、かなりアルツハイマー病的な症状がありそうだというケースは疑わしいのではないかなというふうに思っております。現在、私は実は外来でフォローアップしている人の中で疑っている人が10人近くあるのです。3例ぐらいは確実ではないかと思っております。やっぱり精神科に来る人が多いと思うのです。だから、精神病院の外来できちんとそのあたりをチェックすれば、もう少し全国的に増える可能性があるのではないかなというふうに思っております。

犬塚：ありがとうございました。ほかにまだございますか。よろしいでしょうか。先生、ありがとうございました。

「ファール病(特異性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)の分子病態の解明」研究班

ファール病の全国疫学調査と班研究の進行状況



岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 保住 功

「ファール病(特異性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)の分子病態の解明」研究班

1、アンケート・全国疫学調査の進行状況

2、分子病態の解明

診断マーカー、疾患関連遺伝子の検索に関する研究計画

3、問題点と課題

最終目標：診断基準の作成 治療薬の開発

「ファール病」とは



Parkinsonism and Related Disorders 11 (2006) 73–80

Parkinsonism & Related Disorders

Review

What is and what is not ‘Fahr’s disease’

Bala V. Maniyam*

Department of Neurology, Level 4, White Clinic, Pioneer Movement Disorders Center, The Brain A&M University, Brain Health Science Center, College of Medicine, 1401 South First Street, Tempe, AZ 85284, USA

Abstract

Bilateral almost symmetric calcifications involving thalamus, putamen with or without deposits in dentate nucleus, thalamus and white matter is reported from asymptomatic individuals in a variety of neurological conditions including autoimmune disease, presence in pseudo-pseudotumor cerebri, and in patients with bilateral atrophic lateral sclerosis. In neurological disorders of sporadic bilateral atrophic lateral sclerosis, parkinsonism, calcification, metabolic abnormalities are known to date. Clinically, parkinsonism or other movement disorders appear to be the most common presentation, followed by cognitive impairment and ataxia. When presence of movement disorder, cognitive impairment and ataxia are present, an associated tomography scan of the head should be considered to rule in or rule out calcium deposits. Calcium and other mineral deposits cannot be linked to a single chromosomal locus. Further genetic studies to identify the chromosomal locus for the disease are in progress.

ファール病

(特異性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症) :IBiC

【患者数】 典型例は本邦では約50~100例を推定

【概要】 ファール病は原因不明の大脳基底核(線条体、淡蒼球)、小脳歯状核に石灰化をきたす疾患である。家族例の報告もあるが、多くは孤発例である。臨床症状も無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、認知症状をきたすなど幅広い。偶発的に頭部CT所見から見つかることもある。

また初老期認知症の中で、ファール病同様の石灰化とともに、病理学的に大脳皮質にびまん性に多数神経原線維変化を認める疾患が新しい疾患概念として日本から提唱されている。(Kosaka-Shibayama disease (DNTC))。

その鑑別法や関連性を検討することが今後の課題である。

【原因の解明】 病態・原因不明

【主な治療法】 特別な治療法はない

一次アンケート (返信業者:おても)

●ファール病に関する実態調査のご協力お願い●
ファール病は両側性大脳基底核(線条体、淡蒼球)と小脳歯状核に石灰化をきたす原因不明の疾患です。ファール病の実態調査に先立ち、今回の一次調査では、**下図に示したような、頭部CTで両側大脳基底核 and/or 小脳歯状核に生理的な範囲を超える、病的と見られる石灰化を認める症例の集計を行います。**基準は
・年齢、性別、家族歴は問いません
・臨床症状、原因の有無は問いません(但し、脳腫瘍は除く)
・頭部CTを撮影した医師が主観的かつ病的と考える症例です。

2010年9月末までに返信いただけます幸いです。



代表的な大脳基底核石灰化 and/or 代表的な小脳歯状核石灰化

平成22年度厚生労働科学研究費補助金(ファール病の分子病態の解明)研究班
岐阜大学神経内科 保住 功 岡田 林 祐一、香村隆定、大塚 真
脳神経科 渡部隆雄、齋藤和之、岡田 功 坂中 雅昭、永田和典
〒501-8514 岐阜市神宮町1-1 電話: 058-2362323(直通)

一次アンケート (返信業者:うらぬ)

過去3年(2008年1月~2010年8月末日) 貴科全体で**症状の有無を問わず**、頭部CTで両側大脳基底核 and/or 小脳歯状核に**生理的な範囲を超える、病的と見られる石灰化を認める症例を何例もご返信ください**。(医師名は除きます)

【例】

* 該当症例がないと判断された場合は0例として返信ください。
* 12月末日迄に万一症例がありましたら、別途ご連絡ください。現在、下記にわたる範囲で、ご記入ください。

性別	年齢	性別	年齢	性別	年齢
男女	歳	男女	歳	男女	歳
男女	歳	男女	歳	男女	歳
男女	歳	男女	歳	男女	歳

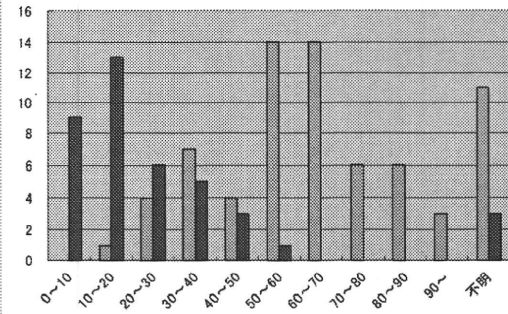
上記の症例に関して、ご返信を載せて頂きたいと存じます。各症例の症状、原因等の有無に関して、わかる範囲で○を付けていただく簡単なものです。

病院名: 診療科名: 神経内科・放射線科
先生のお名前:
Fax:
E-mail:

アンケートにお答えいただきました先生には必ず集計結果をご報告申し上げます。ありがとうございます。

年齢別

平成23年1月31日現在 合計 110症例



赤: 日本小児神経学会アンケート 40症例 (回収率 49.7%)

青: 日本神経学会アンケート 70症例 (回収率 39.7%)