

バイオバンク構築における病理の役割

【共同研究の起点として機能する我が国のバイオバンクの実例】

東京都健康長寿医療センターの病理解剖由来組織バンクおよび
日本における組織バンクの課題

沢辺元司 新井富生 村山繁雄 清水孝彦
戸田年総 古田 耕 増井 徹

病理と臨床・別刷

2012 vol. 30 no. 6

東京／文光堂／本郷

【共同研究の起点として機能する我が国のバイオバンクの実例】

東京都健康長寿医療センターの病理解剖由来組織バンクおよび日本における組織バンクの課題

沢辺元司^{*1} 新井富生^{*2} 村山繁雄^{*3} 清水孝彦^{*1}
 戸田年総^{*5} 古田 耕^{*6} 増井 徹^{*7}

はじめに

医学研究は、通常、培養細胞、実験動物を用いて行われるが、多くの場合において最終的にはヒト組織を用いた検討が必要となる。しかし日本では医学研究のためにヒト組織を提供する機関が少なく、組織試料は常に不足している。そこで研究者は外国からヒト組織試料を輸入することも多く倫理的に問題があり、日本における公的組織バンクの設立が急がれている。

組織バンクは手術由来と病理解剖由来の2者に大きく分かれる。前者では癌組織バンク、後者ではブレインバンクが主である。手術由来組織バンクと病理解剖由来組織バンクでは法律的根拠、承諾、組織試料の品質など様々な点で異なる。

本稿ではまず手術由来と病理解剖由来の組織バンクの差異について述べて、次に東京都健康長寿医療センターの病理解剖由来組織バンク事業を紹介する。病理解剖由来組織バンク事業としては病理解剖バイオバンク、病理解剖コラボレーション事業、高齢者ブレインバンクがあるが、高齢者ブレインバンクについては本特集の別稿で述べられているので、ここでは前2者について述べる。さらに、日本における組織バンクの抱える課題についても言及する。

I. 手術由来と病理解剖由来の組織バンクの差異について

1. ヒト由来試料の特殊性

ヒト由来組織試料を研究利用するにあたってまず考慮すべきことは、ヒト～臓器～組織～細胞～構成成分(DNAなど)を取り扱う場合に、ヒトの一部として取り扱われるべきなのほどこまでかという問題である。細胞構成成分では遺伝情報であるDNAとタンパク質、脂質では取り扱いが異なるべきである。また細胞でも細胞株となった場合は通常、物として取り扱われている。いずれにせよ、ヒト組織を扱うには特別な倫理的、法律的配慮が必要となる。

2. 手術由来試料と病理解剖由来試料の法的取り扱い

最初にお断りするが、筆者らは法学者ではないので、法律的事項の詳細については成書、雑誌を参考にさせていただきたい¹⁻⁴⁾。町野、辰井の成書では辰井により死体解剖から採取された試料の法的取り扱いについて¹⁾、町野、雨宮の成書では宇都木によりヒト由来試料等の法的位置づけについて詳細に述べられており参考になる²⁾。

手術由来試料と病理解剖由来試料の研究利用については抛り所とするところが異なる。すなわち、手術由来試料の研究利用は1998年に出された「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」“医薬品の研究開発を中心に”(厚生科学審議会先端医療技術評価部会答申書)、通称「黒川レポート」に拠っている。一方、病理解剖由来試料の研究利用については死体解剖保存法に拠って適法とされるという考え方と死体から研究用に組織を採取することについての法規定はないという考え方がある^{1,5)}。後者の立場からも、適切な説明と承諾、社会的適正さが保たれれば違法性は阻却される(違法ではない)と考えられる。

^{*1} 東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター・病理診断科(現 東京医科歯科大学医学部保健衛生学科 分子病態検査学分野)

^{*2} 東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター・病理診断科

^{*3} 東京都健康長寿医療センター研究所 神経病理学研究(高齢者ブレインバンク)

^{*4} 千葉大学大学院医学研究院 先進加齢医学講座

^{*5} 横浜市立大学 先端医学科学研究センター

^{*6} 国立がん研究センター中央病院 臨床検査部

^{*7} (独) 医薬基盤研究所 難病資源研究室

表1 病理解剖バイオバンクと病理解剖コラボレーション事業の差異

項目	病理解剖バイオバンク	病理解剖コラボレーション事業
試料の種類 試料の採取 ご遺族からの同意 匿名化 研究者 研究者との関係 知的所有権	病理解剖由来試料 前向きに採取 バイオバンク同意書での同意 連結不可能匿名化 大学、公的研究機関の研究者 試料提供のみ 研究者に所属	病理解剖由来試料 主にストック 病理解剖承諾書での同意 連結可能匿名化 制約なし 共同研究 協議

3. 試料採取の承諾

手術由来試料では手術を受ける提供者の承諾が必須である。病理解剖由来試料では遺族の承諾で足りると思われるが、生命倫理の視点、特に自己決定の原理からは本人の承諾が望ましい⁶⁾。国立精神・神経センターでは生前同意を前提とした「(献脳生前同意登録)ブレインバンク」を行っている (<http://www.brain-bank.org/index.html>)。ブレインバンクだけでなく病理解剖由来の組織バンク事業においても、生前同意に向けた体制づくりが必要である。また承諾の任意性を担保するためには、担当医や研究者ではなく臨床研究コーディネーターによる説明と承諾の取得が望まれる。いずれにせよ提供者(ないし遺族)に対する十分な説明、自由意志、文書による同意、善意の意思による無償提供、個人情報保護が共通の必要条件となる。

4. 試料の品質

手術由来試料と病理解剖由来試料の組織バンクを比較した場合に、一般的に組織の採取部位、品質で大きく異なる。すなわち、手術由来試料では、悪性腫瘍を対象とした手術の場合が多く、手術を行うことの少ない臓器、例えば脳脊髄では組織の採取は困難である。また手術で摘出する組織は非病変部分を必要以上に含まないため正常部分の組織を得るのが困難である。これに対して病理解剖では正常、病変組織を含めて全身のほとんど全ての組織の採取が可能である。一方、病理解剖では解剖開始までの死後時間が長いので、手術由来試料と比較しその品質は劣る。また手術由来試料でも、術前処置、阻血時間、術後の検体処理までの時間により品質は影響を受ける。術前処置や阻血時間の変更は困難であるが、術後の検体処理までの時間が短ければ短いほどよい。しかし、多くの医療機関では手術で摘出した臓器を患者家族への説明に用いているので検体処理までに時間がかかり組織の品質が低下する。説明に用いる前にバンク用試料を採取するなどの工夫が必要である。病理解剖由来試料ではDNA、タンパク質の品質は死後時間が短ければ比較的良好であ

るが、RNAの品質は一般に悪い。死後時間を短くしてご遺体を冷蔵庫に安置し、採取後すぐに試料凍結を行えば、脳などRNA分解酵素活性の低い臓器でRNA研究も可能である。

II. 病理解剖バイオバンク

1. 概要

我々はヒト組織バンクの必要性に鑑みて、病理解剖に由来する組織バンクを2010年に新たに立ち上げた。これは病理解剖時に承諾を得て組織バンク用のために組織試料を採取、凍結保存し、大学や公的研究機関の研究者に無償で提供するものである。詳細はホームページ (<http://www1.tmgihg.jp/biobank/>) を参照いただきたい。病理解剖由来の組織バンクとしてはセンターで運営されている「高齢者ブレインバンク」を含めて世界各地に多くのブレインバンクがあるが、全身組織のバンクはほとんどなく、知る限りではBanner Sun Health Research Institute “Brain and Tissue Bank” (<http://www.bannerhealth.com/>)、NICHD Brain and Tissue Bank, University of Marylandのみである。

2. バイオバンク登録の承諾

病理解剖の依頼が臨床担当医から病理にあると、病理スタッフが病棟に赴いて、ご遺族の方にバイオバンク事業について説明文書を用いて説明した上で、専用のバイオバンク同意書により書面で承諾を得ている。

3. 試料の採取

病理解剖が行われると、バイオバンク担当病理医師、臨床検査技師、各1名が解剖室に赴き、脳神経組織を除く全身の組織試料の採取、冷蔵保存を行っている。約2 cm角大の組織を採取後ラボで5 mm角大に細切し、-80°Cの超低温槽で保存している。組織アレイを用いてパラフィン切片を作製し、また腎臓よりDNAを抽出している。男性で33組織、女性で35組織を採取している。採取部位は心左室壁、左心耳、上



図1 東京都健康長寿医療センター病院外来における広報コーナー
センター病理解剖例を用いた3つの事業(病理解剖バイオバンク、
病理解剖コラボレーション事業、高齢者ブレインバンク)のポスターを
掲示し、パンフレットを配布している。

行大動脈、下大静脈、肺末梢、喉頭、気管、食道、顎下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、腎皮質、腎髄質、尿管、前立腺、子宮頸部、子宮体部、精巣、卵巣、大腿骨髄、脾臓、リンパ節、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、腹部皮膚、女性乳腺、大腿四頭筋、横隔膜、腸間膜脂肪、皮下脂肪、腰椎椎体、腰椎椎間板、肋軟骨、腕神経叢である。2011年末までに37例から承諾を得てバイオバンクに登録し上記組織を凍結保存している。

4. 申請、試料配付の流れ

病理解剖バイオバンクの利用を希望する大学ないし公的機関の研究者はホームページより申請書をダウンロードし、申請を行う。センター内の研究計画審査会、倫理委員会での承認を経た上で試料が無償で提供される。ただし、研究者は配布試料の採取・管理にかかる実費相当額および送料を原則的に負担している。

5. 広 報

バイオバンクの運営にあたっては、患者やそのご家族の方にバイオバンクについて十分な理解をしていただくことが肝要である。我々は平易に書かれた説明文書を用いて承諾を得ているが、さらに患者やご家族の方にバイオバンクについて、事前に知っていただくために、センター病院外来玄関の目立つ場所にポスターを掲示し、パンフレットを配付している(図1)。

III. 病理解剖コラボレーション事業

1. 概 要

センター病理部門では、創立以来、これまでに9,000例を超える病理解剖を実施しており、センターの前身である東京都老人医療センター開設以来の病理解剖例の全ての試料は完全に整理、保存されており、独自に開発したフリーテキスト型データベース“ANATOMY”に臨床病理学的所見を登録している。そして病理解剖例を用いてセンター内部および外部の大学・研究機関とともに、これまでに多くの臨床病理学的研究、医学研究を行ってきた。そこでセンター病理解剖由来試料を用いて行う共同研究を「病理解剖コラボレーション事業(以下; コラボ事業)」として新たに位置づけ、医学研究を推進する目的で共同研究を公募することにした。その詳細についてはホームページ(<http://www1.tmgig.jp/pathology-d/>)を参照いただきたい。

2. バイオリソース

コラボ事業を行う共同研究対象は、これまでにデータベース登録された病理解剖例約8,300例である。情報としては上記のデータベース ANATOMYと病理画像イメージファイルが存在する。試料としてはパラフィンブロック、スライドガラス、35mm写真スライドがある。さらに1995年から5臓器の組織の凍結保存を開始し、凍結腎よりDNAを抽出するとともに、死亡前に採取された血清を保存している。現在、表2に示す試料を保有し、共同研究に用いている。また、通常の病理解剖では採取しない臓器(内耳、膝関節)についても、共同研究として採取を行っており、業績を上げている。

3. 倫理的配慮

病理解剖は1949年に公布された死体解剖保存法に基づいて行われている。この法律の第一条には「この法律は、死体の解剖及び保存並びに死因調査の適正を期することによって公衆衛生の向上を図るとともに、

表2 病理解剖コラボレーション事業で用いるバイオリソース (2011年12月現在)

種類	症例数	付記
パラフィンブロック	約8,300例	最近の700例はデジタルファイル 心(左室), 肝, 腎, 食道, 脳(後頭極) 主に腎より抽出 100 μLに分注し凍結保存
スライドガラス	約8,300例	
写真資料	約8,300例	
凍結臓器試料	約2,500例	
DNA 試料	約2,500例	
生前に採取された血清試料	約2,000例	

医学の教育又は研究に資することを目的とする」とあり、病理解剖例を医学研究に用いることは死体解剖保存法の趣旨に合致するものである。しかし、センターが設立された1972年以来現在までに39年の歳月が経ち、医学研究にヒト試料を用いる場合には十分な倫理的配慮が必要となってきた。そこでセンターでは病理解剖承諾書の変更、病理解剖の啓蒙、研究成果の公開などに取り組み、また研究者は個別にセンターおよび所属の倫理委員会で研究内容を審査されることにより、研究の倫理性を確保してきた。特に下記のコラボ事業のホームページの「病理解剖を承諾されたご遺族の皆様へ」セクションでは、ご家族の方が、故人の病理解剖由来試料を研究に用いることを希望されるときは、申し出により病理解剖由来試料の研究利用を取り止めることができる旨が記載されている。

4. 広報

コラボ事業の広報活動として、患者、患者の家族、一般の方々を対象としては、ポスター、パンフレットによる院内広報活動、インターネット紹介を行い、研究者を対象としては各種学会での広報活動を行っている。コラボ事業の運営にあたっては、患者やご家族の方にこの事業について、十分な理解を得ることが倫理的に重要である。そこで、病理解剖バイオバンクと同様に病医院外来でポスターを掲示しパンフレットを配付している(図1)。また、これまでの共同研究成果を紹介し、新たな共同研究を募るためにホームページを作成しインターネット上で公開している。さらに我々は2001年より病理解剖の内容、意義の紹介について「病理解剖をご存じですか」という小冊子を作成し、病院外来で配布している^{7,8)}。

5. 研究業績

センターでは病理解剖例を用いてセンター内部および外部の大学・研究機関とともに、これまで多くの臨床病理学的研究、医学研究を行ってきており、1971～2011年までの過去41年間に作成された英語論文は既に220編に達する。病理解剖例を医学研究に用いる

ことはセンターだけでなく内外を問わず、病理学の誕生以来広く行われており、医学、医療の基盤を築いてきた。例えばJohns Hopkins Medical Institutionでは病理解剖例を用いて1,300報もの研究報告を行っており、The Johns Hopkins Autopsy Resource (JHAR)としてインターネット上で公開している。

IV. 日本における組織バンクの課題

1. 公的支援、組織の運営

ヒト組織バンク事業は重要な研究推進基盤事業である。組織バンクでは事務官、臨床検査技師、臨床研究コーディネーターよりなる事務局の運営費、ディープフリーザーの電気代、品質管理費など、初期投資だけでなく継続的な運営費用が必須である。したがって、その運営費用を誰が負担するかが問題であり、事実上、国、地方自治体からの10年単位の公的支援が欠かせない。そこで日本でヒト組織バンク事業を公的事業として立ち上げた場合は、研究者の負担は最低限の実費相当額にすべきと思われる。

2. 組織バンクの適切な運営

公的支援を受けて組織バンクがつくられても、試料の蓄積と適切な利用が順調に行われなければ無駄である。そのためには試料蓄積、品質管理、試料配布、利用状況の監査、研究成果のフィードバック、組織バンク事業の監査などの体制づくりや広報が欠かせない。

- ①試料の円滑な蓄積のためには試料採取に関係する医師(特に病理医)をサポートする専任の臨床検査技師が必要である。また多忙な医師に協力を得ることが時に困難である。関係者の善意に頼るだけでなく何らかのベネフィットが必要かもしれない。
- ②試料の品質管理として感染症検査は欠かせないし、RNA品質検査があることが望ましい。ヒト由来試料を取り扱うので感染対策として標準予防策が大事であるが、試料配付にあたってはHBV, HCV, TPHA, HIVなど特定感染症のチェックが必要であ

る。患者の生存中の情報が利用できる場合はよいのだが、バンク利用のために行うとかなりの費用が発生する。

- ③試料利用率の向上には研究者に対する広報が何よりも大事である。また利用を促進するには利用申請の簡略化、研究審査や倫理審査などに必要な事務処理時間の短縮、適切な負担額設定が重要である。
- ④組織バンクは試料を研究者に配布した後に、研究者が適切に試料を利用、管理しているかどうか、研究成果が発表されているか、また研究後に試料が適切に廃棄されているかどうか監査を受けなければならない。したがって利用状況監査のシステムづくりが必要である。
- ⑤組織バンク事業で試料の蓄積、品質管理、配布状況に問題がないか、効率的運営がされているかどうかを、監査する必要がある。ヒト組織を扱っている点では組織バンクの許可制、登録制が必要であり、統括する外部機関の設立が急がれる⁵⁾。

3. 組織バンクの連携、情報交換

日本では組織バンクの数そのものが少なく、病院ないし研究機関単位の組織バンクがあっても内部での研究利用が主体となっている。したがって、組織バンクをもたない大学や研究機関ではヒト組織の入手が困難である。そこで研究者が誰でも利用できる組織バンクの形態が望ましく、またそのほうが試料の利用効率が高まる。組織バンク関係者の情報交流のためには国際的には International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) などの学会があるが、日本には組織バンク関係者のための研究会、学会は存在しない。今後はこのような研究会、学会などを組織して、組織バンク運営、品質管理、広報の充実、法律的・倫理的問題などに関する情報を交換し人的交流を深めていく必要がある。また検体保存による品質劣化の基礎的検討も必要であり、理工学部の研究者との連携も必要である。2012年のヒトゲノム指針改正に伴い、指針中にバンクという用語がなくなり、大幅な文書の書き換え、考え方の拡大が行われた。この指針改正に対応することも、組織バンクの運営、連携にとって重要である。さらに品質管理の標準化、利用率の向上、大規模な広報のためには組織バンクのネットワーク化が重要である。

おわりに

我々はセンター病理解剖由来試料を用いた公的な組

織バンク「病理解剖バイオバンク」を構築した。2011年12月の時点で37例をバイオバンクに登録し、700以上の組織試料を蓄積している。そして2011年4月より研究利用申請を受け付けている。また、我々はセンター病理解剖例を用いた共同研究を推進する病理解剖コラボレーション事業を2009年4月に開始しており大きな研究業績を上げている。

日本における組織バンクは公的支援、組織バンクの適切な運営、組織バンク間の連携などについて多くの課題がある。医師、研究者、法学者、倫理学者、行政関係者の垣根を越えた連帯により課題を一つ一つ解決していく必要がある。

謝辞：病理解剖バイオバンク、病理解剖コラボレーション事業は平成19-21年度厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)の助成を受けて開発されました(H19-生物資源-一般-010)。バイオバンク、コラボ事業の開発にあたって、また本稿についても貴重なご助言をいただいた東海大学法科大学院 宇都木伸教授(当時)に感謝いたします。またバイオバンク説明文書、承諾書の作成にあたって、ご協力いただいた東京都健康長寿医療センター治験管理センターの小島弘子、府木好恵さんに感謝いたします。バイオバンクの運営に携わっている高齢者バイオリソースセンター、病理診断科の長谷川康子、石川あずさ、小林幸子さんに感謝いたします。

文 献

- 1) 町野 朔, 辰井聡子(編): ヒト由来試料の研究利用。試料の採取からバイオバンクまで, 上智大学出版, 東京, 2009
- 2) 町野 朔, 雨宮 浩: ライフサイエンスと法政策。バイオバンク構想の法的・倫理的検討, 上智大学出版, 東京, 2010
- 3) ヒト生体試料バンク—現状と課題。医学のあゆみ 2007, 220(10)
- 4) 人体試料の研究・教育・医療での利用—その現状と問題点。医学のあゆみ 2007, 222(2)
- 5) 宇都木 伸: 人体由来試料の研究利用。医学のあゆみ 2007, 222:122-125
- 6) 栗屋 剛: 死体解剖保存と遺族ないし本人の承諾。医事法・生命倫理の視点から。岡山医学会雑誌 2001, 113:141-157
- 7) 沢辺元司, 新井富生, 上野宏子: 病理解剖をご存知ですか。一般向け病理解剖啓蒙用小冊子作成の試み。病理と臨床 2003, 21:105-107
- 8) 沢辺元司, 新井富生, 古田愛子: 病理解剖の患者・患者家族および一般社会向け広報活動。病理解剖マニュアル, 病理と臨床 2012, 30(臨増):335-339

— C P C —

4年間、経管栄養をした高度認知症の1例

砂川 昌子	増田 義重	沢辺 元司	足立 正
徳丸 阿耶	井藤 英喜	川田 真幹	稲松 孝思
	村山 繁雄	初田 裕幸	

株式会社 ライフ・サイエンス

Clinical Pathological Conference

4年間、経管栄養をした高度認知症の1例

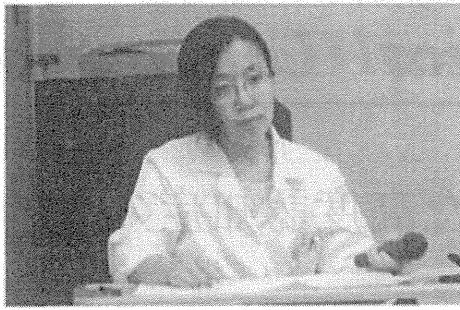
司 会：砂川 昌子¹⁾
担当医：増田 義重²⁾
剖検病理：沢辺 元司³⁾
神経病理：足立 正⁴⁾
発言者：徳丸 阿耶⁵⁾ 井藤 英喜⁶⁾ 川田 真幹⁷⁾ 稲松 孝思⁸⁾
村山 繁雄⁹⁾ 初田 裕幸¹⁰⁾

症例提示

症例：96歳，女性
主訴：発熱，痰からみ
既往歴：2000年肺炎，2001年高血圧，2002年4月逆流性食道炎
家族歴：母：心疾患のため60歳代で急死，同胞2名：90歳代後半で死亡
嗜好歴：喫煙・飲酒なし
現病歴：1994年，アルツハイマー型認知症と診断されたが，詳細不明．2001年7月，特別養護老人ホームに入所．意思疎通は可能で，比較的周りの方とコミュニケーションがとれていた．
2003年2月，誤嚥性肺炎で当院初回入院．入院時BADL 10/20だったが，退院時4/20(尿・便失禁，歩行・立位は不能．介助があれば車椅子移乗は可能)に低下していた．口数は減ったが，性格は穏やかで歌が好きだった．食事はペ

ースト食を全介助で数口～半分量摂取．2004年11月，誤嚥性肺炎で2回目入院．BADL 0/20で嚥下評価記録によると，咽頭期の嚥下運動は良好で，嚥下が始まれば可能だが，水分はうがいのような状態になり評価できず．ゼリー食は口腔内に貯め込み摂取困難だが，流動食は誤嚥せずに摂取可能．よって流動食摂取で退院となった．同年12月末，誤嚥性肺炎・食道炎で3回目入院．経口摂取不能となり，胃瘻造設し施設に退院．しかし翌日に発熱で再入院．肝胆道系酵素の上昇や明らかな画像所見はなかったが，急性胆嚢炎が疑われ，抗菌薬投与で軽快した．入院中にコーヒー残渣様の吐血あり，内視鏡で逆流性食道炎(グレードB)指摘．神経内科回診時の所見では，意思疎通不可，明らかな麻痺，錐体外路症状は認めず，四肢拘縮のため腱反射評価困難だったが，Babinski反射陰性，Westphal徴候なし，前頭葉徴候のForced graspingは認めたがPalmomental反射は認めなかった．

¹⁾すなかわ まさこ：地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経内科，²⁾ますだ よししげ：同総合診療科副部長，³⁾さわべ もとじ：同高齢者バイオリソースセンター部長(現 東京医科歯科大学医学部保健衛生学分子病態検査学分野教授)，⁴⁾あだち ただし：同高齢者ブレインバンク(現 鳥取大学医学部神経内科)，⁵⁾とくまる あや：同放射線診断科部長，⁶⁾いとう ひでき：同センター長，⁷⁾かわだ みき：同感染症内科(現 さいたま市立病院感染症科感染管理室)，⁸⁾いなまつ たかし：同臨床検査科部長，⁹⁾むらやま しげお：同高齢者ブレインバンク研究部長(現 同高齢者バイオリソースセンター部長を兼務)，¹⁰⁾はつた ひろゆき：同病理診断科



司会：砂川 昌子先生



担当医：増田 義重先生

発症後10年経過したアルツハイマー型認知症で、ほとんど意思疎通ができない割に脳萎縮が非常に軽いことから、非アルツハイマー型認知症の可能性が高いと考え、高齢を考慮し嗜銀顆粒性認知症が疑われていた。

2005年6月、12月、2006年6月、10月に胃瘻交換入院繰り返し。2007年4月発熱を伴う誤嚥性気管支炎で入院し、同時に胃瘻交換も行ったが、そのとき吐血し、内視鏡で胃瘻挿入部近傍の胃粘膜にびらん指摘された。同年7月、10月胃瘻交換入院。右上肢優位に屈曲・拘縮あり、胃瘻造設当初は左上肢による自己抜去防止のため、ボタンタイプの胃瘻チューブを使用していたが、2007年10月には左上肢の拘縮により自己抜去の危険性がなくなり、チューブタイプのものに変更されている。2008年1月誤嚥性肺炎で入院。両膝、両肘、両足関節に右優位の拘縮あり。2008年2月、6月胃瘻交換入院。

同年8月30日夜から38℃前後の発熱、痰からまりがあり、痰の吸引、胃瘻からセフカペン(フロモックス[®])、アセトアミノフェン(カロナール[®])投与で37.1℃に解熱したが、31日朝嘔吐、38.1℃の発熱で救急外来受診し、誤嚥性気管支炎で最終入院。

最終入院時身体所見：体温 38.2℃、血圧 102/58 mmHg、脈拍 98/分・整

〈意識〉呼名で開眼、追視あり

〈全身〉床上レベル、四肢の拘縮、嚥下障害あり、浮腫・チアノーゼなし

〈胸部〉右肺背部ラ音あり、心雑音なし

〈腹部〉上腹部に胃瘻あり、平坦・軟、鼓音、

腸音低下

最終入院時検査所見：

〈尿、血液ガス、血算・生化学〉表1参照

〈胸部 X 線〉明らかな肺浸潤影なし(図1)

〈腹部 X 線〉胃瘻造設後、大腸ガス多い

〈心電図〉正常範囲

〈喀痰培養〉MRSA 3コロニー、抗酸菌陰性

〈尿培養〉*Serratia marcescens*(腸内細菌) 10⁴

〈血液培養〉陰性

臨床的所見

砂川 本日のCPCを始めます。「4年間、経管栄養をした高度認知症の1例」です。

現病歴、身体所見、検査所見を提示しました。この症例の画像診断を徳丸先生お願いします。

●画像診断

徳丸 2005年に初めてCT撮影(図2)が行われました。薄い硬膜下水腫が認められます。脳幹は比較的保たれており、傍脳室、深部白質ともにFazekas grade 3のLeukoaraiosisが認められます。やや左優位に脳室・脳溝拡大あり、前頭・側頭優位、左優位の可能性がある萎縮が指摘できるでしょう。CT所見のみからアルツハイマー型認知症を否定するのは難しいと思いますが、びまん性の慢性虚血性変化がどの程度臨床を修飾しているかに加え、前頭側頭葉型認知症(FTD)なども鑑別として考慮は必要かと思えます。

砂川 何かご質問はありますか。

表1 最終入院時検査所見

尿	比重	1.010	血算	WBC	6,090/ μ L	ALP	259 IU/L
	蛋白	+		RBC	364×10^4 / μ L	γ GTP	15 IU/L
	糖	-		Hb	11.2 g/dL	AMY	130 IU/L
	潜血	2+		Ht	31.9%	CK	117 IU/L
	NIT	+		Plt	22.3×10^4 / μ L	BUN	13 mg/dL
	WBC 反応	3+	凝固	PT	11.5 sec	Cr	0.4 mg/dL
便	O	-		APTT	31.9 sec	Na	118 mEq/L
	G	-		Fib	261 mg/dL	K	4.4 mEq/L
	ヒトヘム	87	FDP	2.9 μ g/mL	Cl	86 mEq/L	
血液ガス (6Lマスク)	PH	7.49	生化学	CRP	1.83 mg/dL	Ca	8.8 mg/dL
	PCO ₂	30 mmHg		ESR	26 mm/hr	TG	56 mg/dL
	PO ₂	211 mmHg		TP	7.4 g/dL	T-Cho	136 mg/dL
	HCO ₃	22.9 mmol/L		Alb	4.1 g/dL	HDL-C	44 mg/dL
	BE	0.1 mmol/L		AST	25 IU/L	LDL-C	67 mg/dL
	SaO ₂	100%		ALT	13 IU/L	血糖	115 mg/dL
				LDH	160 IU/L	BNP	115.3 pg/dL



図1 胸部 X-P (2008年8月31日)

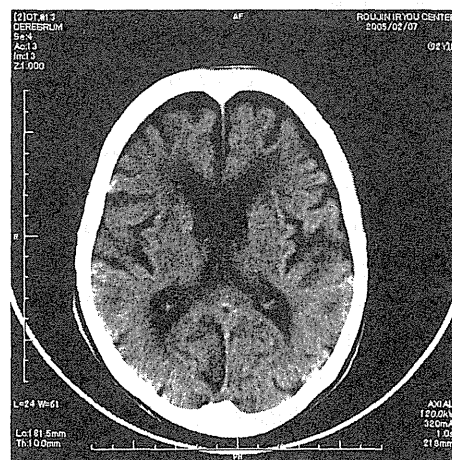


図2 頭部 CT (2005年2月7日)

沢辺 入院時の体重はどのくらいだったのですか。

増田 32 kg です。身長 141 cm, BMI 16.1 と痩せた方です。

徳丸 1994 年に認知症と診断され、その後、尿・便失禁、歩行・立位は不能とありますが、歩行・立位不能などは、認知症の症状として考えられたということでしょうか。

増田 おそらく認知症の進行に伴うものだと思います。

砂川 入院後の臨床経過をお願いします。

増田 誤嚥性気管支炎を疑い、9月4日までセフピロム(ケイテン®) 1g, 1日2回点滴投与しました。すぐに解熱し、4日に胃瘻から白湯の摂取を開始しました。開始後37℃前半の微熱が出現。9日から経管栄養を開始したところ、12日に38℃台の発熱があり、経管栄養中止し、セフメタゾール(セフメタゾン®) 1g, 1日2回点滴投与を開始しました。落ち着いた24日から白湯の摂取を、30日から経管栄養を再開したと

ころ、やはり 37℃ 前半の微熱が出現しました。

施設に帰る予定で 10 月 16 日に胃瘻チューブを交換したところ、夕方から 38℃ 台の発熱あり、再びセフメタゾールの投与を開始しました。

前後して軟便となり、便培養を行ったところ *Clostridium difficile* (*C.difficile* : CD) toxin A/B が弱陽性、 10^5 個以上の *C.difficile* が検出されました。*C.difficile* の毒素が陽性と判明した 10 月 17 日から腸炎に対しメトロニダゾール(フラジール[®]) 1,000 mg 分 2 を経管から投与開始。下痢や発熱が落ち着いたので、20 日から白湯の摂取を、24 日から経管栄養を再開しました。

一時は落ち着いたのですが、11 月 7 日夜 38℃ の発熱があり、経管中止し、セフメタゾール投与開始。その頃から再び軟便・下痢が出現し、便培養では CD toxin A/B 陽性で、*C.difficile* $> 10^5$ 、MRSA 陰性でした。13 日メトロニダゾール投与を開始したところ、14 日頃から尿量減少。16 日 SpO₂ 低下し酸素吸入を開始しました。BNP 607.4 pg/mL と急上昇し、胸水の貯留認め、心不全と考え利尿薬投与を開始し、その後心不全は軽快しました。

11 月 25 日頃から顔面に痙攣が出現し、27 日痙攣が全身に広がり、38℃ の発熱を認めました。フェノバルビタール(ルピアル[®]) 坐薬 50 mg、1 日 2 回を開始しましたが痙攣はおさまらず、ペニシリン系のピペラシリン(ペントシリン[®]) 1 g を 1 日 2 回点滴投与とメトロニダゾール投与を開始しましたが、発熱は続きました。

12 月に入り、痙攣・発熱とも軽減しましたが、尿量減少。12 月 6 日深夜に呼吸数 2～3 回/分の無呼吸状態になり 11 時 23 分死亡確認しました。

臨床診断は、誤嚥性気管支炎、変性性が主体の認知症、*C.difficile* 腸炎、高血圧です。

砂川 以上の臨床経過でご質問ありますか。

井藤 痙攣は片側性で始まっているのですか。

増田 顔面から始まり、最終的には全般化しました。右から始まり、共同偏視もありました。

砂川 臨床上の問題点として、*C.difficile* 腸炎について川田先生お願いします。

● *C.difficile* 腸炎

川田 *C.difficile* は嫌気性グラム陽性桿菌で、抗菌薬投与による腸管内の正常細菌叢の乱れによって腸内で異常増殖し、下痢、発熱、重症例ではイレウスなども来すことが知られています。*C.difficile* の中でも、toxin A 産生 toxin B 産生株と、toxin A 非産生 toxin B 産生株が抗菌薬関連腸炎の原因として知られています。

C.difficile 腸炎(CD 腸炎)は接触感染を起こし、医療や介護行為を通して広がるため、特に介護度が高い高齢者を対象とする場合には院内感染対策上も大きな問題となります。

入院中に症状がみられた場合、診断には迅速診断キットによる糞便中の toxin A/B 検出が現在広く行われています。ただし感度に問題あり、仮に陰性であっても、100%否定できるものではありません。併せて当院では、便の嫌気培養によって菌を検出しています。培養で *C.difficile* が検出され、toxin を産生しない株であれば、toxin の産生を新たに確認することが望ましいのですが、労力やコストの問題もあり、一般的な医療機関では検査が難しいので、患者の入院歴や抗菌薬投与歴などの臨床的背景を総合的に判断し、下痢や腸炎が重症であれば、検査で証明されなくとも治療を速やかに開始します。

治療は、可能であれば既存の感染症に対する抗菌薬投与を中止、もしくは CD 腸炎を引き起こすリスクが比較的低いとされる抗菌薬投与に変更し、*C.difficile* に対する抗菌療法としてメトロニダゾールやバンコマイシンの内服が行われます。メトロニダゾールを内服すると、腸で一旦吸収され、腸管循環で腸管内に移行し効果を発揮します。バンコマイシンは腸では吸収されず、直接大腸へ移行し効果を示します。理論上、バンコマイシンの点滴は CD 腸炎に対しては無効で、内服が難しい場合にはバンコマイシンを注腸で投与します。従来、この 2 つの薬剤の治療効果は同等だとされていますが、バンコマイシンの薬価が高いこと、バンコマイシンに対する耐性菌出現などの懸念があり、通常はメトロニダゾールが第 1 選択となります。

しかし、最近の臨床試験などで、より重症な

症例ではメトロニダゾールよりバンコマイシンの治癒率が有意に高いという報告も出ており、重症と思われる場合ではバンコマイシンを使うことも理にかなっているようです。

一般的に治療期間は10~14日ですが、肺炎や腎盂炎などの既存の感染症に対して抗菌療法を継続しなくてはならない場合には、従来の抗菌薬投与終了から1週間後を目安に*C.difficile* に対する治療を続けなければなりません。

本症例も、11月27日に発熱を認めてピペラシリンを開始した際に、再燃のリスクを懸念しメトロニダゾールが併用になったと考えます。

CD腸炎はしばしば再発が問題になり、治療終了後10~20%程度で再発し、1度でも再発した例では50%以上の再発率が報告されています。しかし薬剤耐性が再発の原因となることは稀で再発時軽症例ではメトロニダゾールで再治療が可能です。

再発が多い1つの要因として*C.difficile* の芽胞形成が挙げられ、治療を行っても腸管内に芽胞が残存し、治療終了後に芽胞が発芽・再増殖し症状が再燃します。何度も再発を繰り返す症例には、バンコマイシンの漸減療法や間欠的療法、パルス療法などが行われます。しかしこれらは確立した治療法ではありません。

また再発しやすい宿主側の要因として、*C.difficile* の産生するtoxinに対する防御免疫の有無も挙げられます。無症候性キャリアではtoxinに対する免疫グロブリン産生が報告され、防御免疫が行われることから、免疫グロブリン静注が試されていますが、現状ではエビデンスに乏しく、再発例にtoxinに対するワクチン療法も臨床試験が行われています。

そのほかの試みとして、ほかの抗菌薬や、菌自体ではなくtoxinが腸炎の病原性に関与しているため、toxin吸着薬が試されており、再発を繰り返す難治例には家族など健常者の腸管内正常細菌叢を患者に投与する治療も行われています。

砂川 次の臨床上の問題点、認知症の原因についてですが、増田先生どのようにお考えですか。

増田 長期にわたる経過の中で当初は徐々に、

その後は比較的急速に進行した認知症のようです。四肢が拘縮しコミュニケーション不能でも、CT画像(図2)において脳の萎縮は強くありませんでした。血管病変も軽微で変性性認知症が一番に考えられ、その中で高齢の方に多い嗜銀顆粒性認知症の可能性が最も高いと考えます。

砂川 ほかに何かご質問はありますか。

徳丸 神経放射線の勉強会では、ときにメトロニダゾール脳症を拝見することがあります。メトロニダゾールやバンコマイシンの副作用についてはいかがですか。

村山 メトロニダゾール脳症は有名ですが、本症例もその可能性があるのなら、痙攣の原因として考えた方がいいのではないのでしょうか。

増田 バンコマイシンは基本的に吸収されないため副作用ではありません。

メトロニダゾールを多くの方に投与した訳ではありませんが、これが原因と考えられる痙攣の経験はありません。むしろ1度吸収され腸管循環で比較的肝障害が多い薬剤なので、肝障害を生じた方はいますが、脳症らしい症状の方をみたことはありません。

稲松 脳症に関する論文は、注射投与時の話だったような気がします。

徳丸 メトロニダゾール脳症で、痙攣が初発症状の場合もあるかもしれません。画像は非常に特徴的でベルニッケ脳症と鑑別が必要な場合があります。休薬によって改善する例もあるので、比較的早くみつけて休薬することも大切です。

村山 メトロニダゾールは肝で代謝され、最終的には尿で排泄されるのでしょうか。

増田 最後の腸管循環が悪くなった時点では血中濃度は上昇すると思います。

砂川 それでは、病理所見をお願いします。

病理所見

●病理所見

沢辺 病理解剖時には身長146cmに対して体重が27.5kgと、入院時の32kgからさらに4.5kg減少しており、低栄養が進んでいます。外表では低栄養が著明で、右上肢が屈曲位で拘縮し



図3 膀胱内結石・慢性膀胱炎の肉眼像

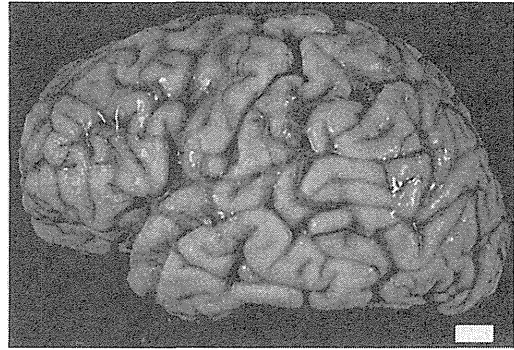


図4 脳固定後の肉眼像(側面)

ていました。黄色透明胸水が左 400 mL, 右 450 mL と貯留していました。気管支, 肺はともにきれいで, 生前に指摘されていた誤嚥性肺炎は認めません。直腸に軽度びらんを認めますが, そのほかの腸管粘膜では偽膜形成を認めず, *C.difficile* 腸炎は治癒していました。膀胱内には最大 18 mm までの不整多角形の結石を 5 個認め, 慢性膀胱炎を伴っていました(図3)。心臓では大動脈弁尖の癒着, 石灰沈着を認め, 石灰化大動脈弁狭窄・逆流症を認めました。冠動脈の 3 枝に高度狭窄を認めています。脊椎では変形性脊椎症が目立ち, 腰椎に側弯, 頸椎では C 6/7 ですべり症を合併しています。また腰椎 L3 では圧迫骨折を伴っています。大動脈では加齢に伴う拡張が目立ち, 左大腿動脈の閉塞性動脈硬化症を伴っています。左腎の 100 g に対して右腎は 55 g と軽く, 血管性萎縮を認めます。胃瘻造設状態でしたが胃粘膜には著変を認めません。直接死因は不明であるが, 低栄養に両側胸水貯留による呼吸不全を合併したと推測します。心臓では石灰化大動脈弁狭窄・逆流症, 高度冠動脈硬化症を認めており, 血圧, 心拍出量の低下に対して予備能がなかったと思われました。

●神経病理

足立 脳重量は 1.138 g。外表からでは中心溝から前, 近傍の萎縮が目立ちます。底面からみると側頭極および側頭葉の萎縮は確認できません。

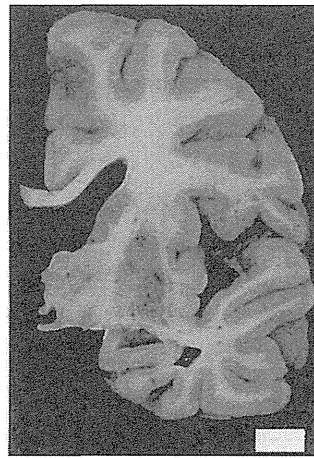


図5 左大脳半球の肉眼像(剖面)

頭蓋内拡張型の動脈硬化を軽度認めます。

固定後の側面図(図4)をみると, 中心溝より前の前頭葉, 第一側頭回に強い萎縮を認めています。内側面からみても, 前頭葉内側面の萎縮は目立ちますが, 側頭葉内側面は比較的保たれているようにみえます。

脳幹, 小脳の外表上は問題ありませんが, 断面で見ると, 黒質周辺や小脳の歯状核が褐色調になっています。

右の大脳半球の固定前の断面をみると, 皮質, 白質, 基底核とも明らかな血管障害はありません。扁桃核, 海馬後方でやや萎縮がみられ, 海馬支脚に色がついてみえますが, 固定後はより明瞭です。

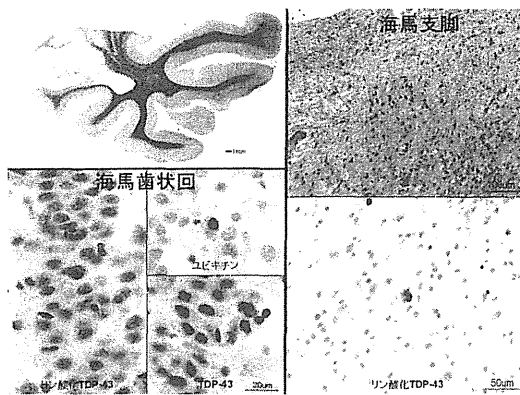


図6 海馬の組織像および免疫染色所見

左の固定後大脳半球を前方からみえています。皮質、白質、前方では萎縮は確かにあり、特に側頭極はかなり薄くなっています。

少し後ろの断面では(図5)、海馬支脚に色がついていることと、視床下核に色がつき、萎縮しているのがわかります。

組織学的には TDP-43 proteinopathy という病理を示しておりました。

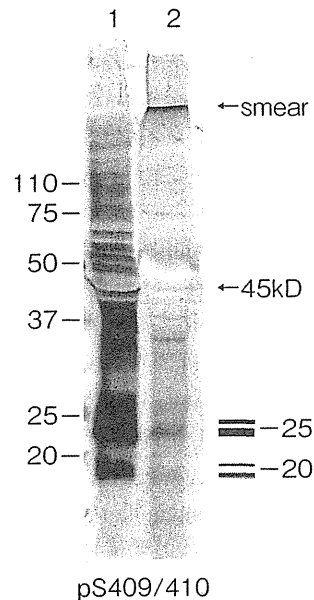
海馬の切片は海馬台および海馬支脚を超えた箇所まで萎縮を起こしており、ユビキチンによる免疫染色を行うと細胞質内に陽性所見がみられ TDP-43 で認識されることが本疾患の特徴で、一部、海馬歯状回の核内の封入体も認められます。

萎縮していた海馬の CA1 をみると、神経細胞がほとんどなく、小さな TDP-43 陽性のグリア細胞質内封入体を認めています。ここには神経原線維変化はほとんどありません。同様に萎縮が強い海馬支脚も神経細胞が減少しており、gliosis が著明です。残存している神経細胞には TDP-43 の細胞質内封入体があり(図6)、神経原線維変化は軽度認められます。

以上がメインの所見ですが、そのほかの各部位に病変が広がっているのが特徴です。

老年性変化に関しては軽度で、老人斑もありません。臨床症状に関しては TDP-43 proteinopathy が関与していたと考えます。

凍結脳を免疫プロットしたところ(図7)、1. が TDP-43 proteinopathy、2. が本症例です。



pS409/410

1. FTLD, 2. 本症例

図7 TDP-43 proteinopathy と本症例の免疫プロット解析

全長のバンドについてははっきりしませんが、高分子のスミアがあるということは、前頭側頭葉変性症(FTLD)の病態に近いものであることを生化学的に証明しています。病理診断として TDP-43 proteinopathy と低酸素虚血の変化がありました。痙攣の原因に関しては明らかなるものを同定できませんでした。

砂川 TDP-43 proteinopathy について初田先生お願いします。

● TDP-43 proteinopathy(蛋白蓄積症)

初田 1892年 Pick が、前頭・側頭葉が萎縮し特異な言語症状、精神症状を呈し、大脳皮質が限局的に萎縮した症例を報告し、これを Onari, Spatz が Pick 病と命名しました。その後様々な議論の末、The Lund and Manchester Group が、FTLD としてまとめました。

若年性認知症の中では、FTLD による認知症はアルツハイマー病に次いで頻度が高いとされ、5~10%に運動ニューロン症状を合併するとされています。

FTLD を神経病理分類から見ると、tau 陽性

の異常構造物が蓄積する tauopathy が一群をなし、ユビキチン陽性の異常構造物があるものを FTLD with ubiquitinated inclusions (FTLD-U) という疾患群としてまとめられていましたが、どのような蛋白がユビキチン化し蓄積しているかわかっていませんでした。

2006年、progranulin 変異を伴う FTLD-U の封入体の構成成分として、TDP-43 が同定されました。これは核内に存在し転写などを司る蛋白です。抗 TDP-43 抗体免疫染色で陽性に染色される群は、FTLD-U より分離され FTLD-TDP とされました。同時に本邦の長谷川らが筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に認められるユビキチン陽性の封入体 (skein-like inclusion, Lewy-body-like inclusion) の主要構成成分も TDP-43 であるということを知りました。これにより、FTLD-TDP と ALS-TDP は、TDP-43 を異常に蓄積するという共通点により、TDP-43 proteinopathy と呼ばれるようになりました。

変性疾患の神経系に異常蓄積する蛋白質に、アルツハイマー型認知症におけるアミロイドβ蛋白や tau 蛋白、パーキンソン病における α-synuclein がありますが、TDP-43 も不溶化凝集・線維形成とユビキチン化、異常リン酸化が密接に関係していると考えられています。

FTLD-TDP や ALS-TDP は、プライマリーに TDP-43 が蓄積する疾患ですが、それに加えアルツハイマー型認知症や Lewy 小体型認知症、海馬硬化症などの疾患の一部でも二次的に TDP-43 が異常蓄積することがわかっています。

当施設の最近の連続開頭剖検 64 例において、TDP-43 の蓄積がみられた症例は 25 例 (39.1%) で、様々な場所で蓄積が認められます。うち 8 例には蓄積が多くみられ、認知症関連疾患のあるものが多いという結果でした。

当施設でみられた FTLD-U/FTLD-TDP 症例について簡単に説明します。

症例 1 は 79 歳男性。12 年前から言葉がわからないということがあり、69 歳のときにもの忘れ外来を受診されました。この時点で既に改訂長谷川式簡易知能評価スケール (長谷川式) では 0 点でしたが、神経学的に異常は認めません

でした。その後、歩行障害を生じ、74 歳で寝たきり、最終的には誤嚥性肺炎で死亡されました。この方の肉眼所見は、CT と同様に、左優位に側頭葉の著明な萎縮を認め、前頭葉も萎縮が強く、脳室、脳溝は高度に開いていました。組織学的には TDP-43 の蓄積を認めました。

症例 2 は 63 歳男性。後縦靭帯骨化症を発症し、強い運動障害を認めた方でした。60 歳で自力歩行ができなくなり、61 歳気管支炎で入院時に、頸椎症に加え、病識の欠如、易怒性、はぐらかし、人のいうことを聞かないといった、FTD として特徴的な変化がありました。長谷川式で 25 点、MMSE で 16 点と乖離が認められることも特徴だと思います。MRI を含めて Pick 病と診断され、63 歳で死亡されました。症例 1 より若干軽いですが、左の側頭葉を中心に前頭葉も含め萎縮が著明でした。頸椎の変化はかなり強く、こちらが運動障害の原因だと思われる。側頭葉の萎縮はほかの部位に比べ極めて強く、脳回がかなり狭くなっています。組織学的に TDP-43 陽性の構造物が萎縮した部位に蓄積していました。

村山 本症例は、TDP-43 の概念が生まれる以前では途方に暮れていた症例です。老人斑もなく、神経原性変化は 1~2、嗜銀顆粒もほとんど認めませんでした。Lewy 小体に関しては、われわれが提唱しているステージ分類に合いません。抗 TDP-43 抗体免疫染色がなければ、「特徴がない認知症」と診断されたと思います。TDP-43 で新たに診断されたことは確かなのですが、FTLD や FTD という範疇でとらえられないことが問題なのです。アルツハイマー型認知症と診断後 7 年間独居で経過されましたが、自力移動が困難となり施設に入所されました。入所当時、帰宅しようとタクシーを呼んで乗り込むといったことがあったのですが、その後は落ち着いて過ごされていました。

通常アルツハイマー型認知症との違いは運動障害です。嚥下障害が進行し、胃瘻造設がされても誤嚥性肺炎を頻発し、口腔相でなく咽頭相の嚥下障害を呈した点です。私の回診時、CT 像の大脳皮質病変だけでコミュニケーション不

能になるとは考えにくいと思いましたが、本症例の運動障害、誤嚥性肺炎の頻発は、淡蒼球・視床下核・歯状核・赤核系病変が関与していた可能性があります。

本症例で重要な点は、老年期認知症の中に TDP-43 proteinopathy が含まれており、ALS や FTD のパラダイムより逸脱しているという点です。運動障害の予後が悪い点が予測できれば、治療態度が変わった可能性があるという点で、意味があるのだと思います。

自宅で亡くなられて老年期認知症と診断された患者さんで、同様な TDP-43 proteinopathy が認められた方をもう 1 例経験しており、非アルツハイマー型認知症の中に TDP-43 proteinopathy が含まれる可能性に今後注意が必要です。その場合、左右差を伴う運動障害がキーワードになる可能性があります。

徳丸 下オリブ核仮性肥大を呈しているならば、一義的に TDP-43 proteinopathy によって、歯状核・赤核といった経路が非常に強くやられているという判断でよろしいのでしょうか。

足立 はい、その通りです。

徳丸 Palatal myoclonus が嚥下障害に関与している可能性はありますか。

村山 オリブ核仮性肥大は変性疾患でも出現し、有名なものは進行性核上性麻痺です。進行性核上性麻痺では palatal myoclonus は出現しませんし、本症例にも認められません。

痙攣の原因としてメトロニダゾール脳症の病理を白質含め検討しましたが、明らかな病変を指摘できませんでした。

井藤 本症例は CT 上、あまり萎縮は目立たないですね。萎縮が目立たないというのが FTLD-TDP の特徴の 1 つといえるのですか。

村山 FTLD-TDP は FTD 型の萎縮を認めることが普通ですが、本症例では顕著ではありません。前頭葉の白質や皮質の萎縮が疑われますが、画像上 subdural effusion があるのでよくわからないということが正直なところです。本症例の場合、皮質下の病変が非常に強く、臨床像に

は大きく影響していたと考えます。

多くの患者で、コミュニケーションは取れないが、CT で目立った所見がないというのは、ほとんどの場合、皮質下病変が強い症例なのです。皮質下認知症は普通皮質にも病変があるので、皮質下だけで認知症を説明することは適当ではありません。しかし本症例の場合、CT をみると会話が全く成立しないのは普通ではないと考えます。

砂川 これで CPC を終わりにします。どうもありがとうございました。

文 献

- 1) Neary D et al : Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51 : 1546-1554, 1998.
- 2) Arai T 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* 351 : 602-611, 2006.
- 3) Neumann M et al : Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314 : 130-133, 2006.
- 4) Mackenzie IR et al : Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration : classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 112 : 539-549, 2006.
- 5) Cairns NJ et al : Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration : consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 114 : 5-22, 2007.
- 6) Geser F et al : Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond : the TDP-43 diseases. *J Neurol* 256 : 1205-1214, 2009.
- 7) Josephs KA et al : Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. REVIEW. *Acta Neuropathol* 122 : 137-153, 2011.
- 8) Mackenzie IR et al : A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 122 : 111-113, 2011.

<レビュー>

前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration: FTLD)は前頭葉・側頭葉の萎縮を呈し、臨床的に社会行動異常や言語障害などの症状を示す疾患概念で、臨床病型としてPick病を含む人格変化、問題行動、感情鈍麻、見識の欠如などで特徴づけられる前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia: FTD)、言葉の意味や内容がわからなくなる意味性認知症(semantic dementia: SD)、非流暢性のスピーチからなる進行性非流暢性失語(progressive non-fluent aphasia: PNFA)に分けられている。しかし、臨床的、神経病理学的、遺伝学的に多様で種々の疾患を含んでいる。FTLDの神経病理学的分類として、当初はtau陽性封入体を有する群をFTLD-Tau、ユビキチン陽性tau陰性封入体を有する群をFTLD-Uとしていた。2006年FTLD-U、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)および孤発性ALSで見られるユビキチン陽性封入体の主な構成成分がtransactivation responsive region (TAR)-DNA-binding protein of 43 kDa(TDP-43)であることが明らかになり、TDP-43の異常蓄積がみられる疾患をTDP-43 proteinopathyと呼び、FTLD-TDPに分類されるようになった。

FTLD-TDPの病理像は一様ではなく、大脳皮質におけるTDP-43陽性封入体の形態や分布により4つの亜型分類が行われている。Type Aは前頭側頭葉皮質の主にII層に多くの神経細胞質内封入体(NCI)と短い変性神経突起(DN)が混在し、様々な程度で神経細胞核内封入体(NII)もみられ、行動異型FTD(behavioural variant FTD: bvFTD)やPNFA, progranulinの遺伝子変異例に多い。Type Bは前頭側頭葉皮質や海馬歯状回顆粒細胞にNCIが主体でDNはほとんどみられず、運動ニューロン疾患を伴うFTLD(FTLD-MND)やbvFTD、9番染色体に連鎖するFTDに多い。Type Cは皮質表層に長いDNが主にみられSD, bvFTDに多い。Type Dは短いDNとNIIが混在し、valosin containing protein(VCP)遺伝子変異による家族性の骨Paget's病とFTDを伴う封入体筋炎(inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD)で見られる。

さらに2009年家族性ALSの病因遺伝子の1つとしてfused in sarcoma/translated in lipo sarcoma(FUS/TLS)が報告され、FTLDの最近の分類ではFTLD-Tau, FTLD-TDP, FTLD-FUS, FTLD-other(前三者に該当しない稀なもの)に分けられるが、臨床像の多様さにより、臨床診断とその神経病理学的背景は必ずしも一致していない。

TDP-43病理は蓄積量を無視すれば様々な神経変性疾患で二次的にみられることが報告され、TDP-43の蓄積が疾患自体に強く関連したものをTDP-43 proteinopathyと呼びFTLD-TDP以外にもALS-TDP(孤発性ALS, TDP-43遺伝子変異を伴う家族性ALS)やPetty症候群などがある。

本症例も当初アルツハイマー型認知症と診断されていたが、その後に発語量の減少、意思疎通困難な高度の認知症状を呈し、嚥下性肺炎を繰り返す嚥下障害が出現し、非アルツハイマー型認知症が疑われ、病理学的にFTLD-TDPと診断された興味深い1症例である。

<砂川 昌子>

Neurological CPC

薬剤性パーキンソン症状との鑑別が問題となった
軽度認知障害の87歳男性

神谷久雄 村山繁雄 舟邊さやか 齊藤祐子
福田隆浩

BRAIN and NERVE

第64巻 第12号 別刷
2012年12月1日 発行

医学書院

Neurological CPC

薬剤性パーキンソン症状との鑑別が問題となった 軽度認知障害の87歳男性*

神谷久雄¹⁾ 村山繁雄²⁾ 舟邊さやか³⁾ 齊藤祐子⁴⁾
 (臨床医) (臨床医) (病理医) (コメンテーター)
 福田隆浩⁵⁾
 (司会)

Hisao Kamiya¹⁾ Shigeo Murayama²⁾ Sayaka Funabe³⁾ Yuko Saito⁴⁾ Takahiro Fukuda⁵⁾
 (Case presenter) (Case presenter) (Pathology) (Comentator) (Moderator)

第18回 Neuro CPC 第1題 2012年2月24日 於：東京慈恵会医科大学 本館西講堂

症例提示

司会(福田) 臨床経過からお願いいたします。

臨床医(神谷) 症例は87歳の男性です。

現病歴ですが、2008年3～4月の花見時期頃から歩行が遅くなり、電車やバスなど公共の乗り物に乗らなくなりました。それでも、気候のよいときは1日3,000～4,000歩程度、近所を散歩していました。杖歩行でしたが転倒はしていません。

2009年3月4日、近医より頻尿に対してソリフェナシン(ベシケア[®])が処方されました。3月中旬頃から寝返りを打てなくなり、ベッドからの起床時には必ず何かにつかまるようになりました。歩行は杖歩行のままでしたが、1歩目が出にくく、方向転換も困難となりました。近くの整形外科医を受診し、パーキンソン症候群が疑われ、当院神経内科を紹介され4月13日に受診しました。

すくみ、動作緩慢、筋強剛を認めました。ソリフェナシンがパーキンソン症状を悪化させた可能性があり、内服中止としました。多少の改善は認めたものの、パーキ

ンソン症状は残存しました。5月からレボドパ100mg内服を開始しました。症状は改善しましたが、副作用の嘔気がみられました。

6月7日、発熱、咳嗽、喀痰があり、嚥下性肺炎の診断で入院しました。抗菌薬投与で症状は軽快しました。入院中に味がわかりづらい、夢をよくみる、側に人が立っているような感じがするなどの訴えがありました。6月17日自宅へ退院、6月25日からレボドパを200mgに増量しています。

同年8月頃より、夕方から夜間の安静時に下肢のしびれ感、違和感があり、レストレスレッグス症候群と診断され、クロナゼパム内服を開始し、症状は軽快しました。11月の診察時には、上肢の歯車様筋強剛は左で優位であると記載されました。

翌2010年4月嚥下障害が悪化したため、レボドパ300mgに増量しています。また、7月16日近医からプラミベキソール0.125mgが処方されましたが、自己判断で中止しています。7月29日レボドパ400mgに増量となりました。

2010年11月頃から全体的な症状の悪化を訴え、頻回に受診希望の電話をするようになりました。2011年に

* An 87-year-old Man with Mild Cognitive Impairment, Accompanying Possible Drug-induced Parkinsonism

1) 東京都健康長寿医療センター神経内科〔〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2〕, 2) 同センター研究所, 3) 同センター高齢者ブレインバンク, 4) 国立精神・神経医療センター病院臨床検査部, 5) 東京慈恵会医科大学神経病理

世話人：横地正之(財団法人東京都保健医療公社荏原病院神経内科), 河村 満(昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門), 後藤 淳(済生会横浜市東部病院脳神経センター脳血管内科), 織茂智之(関東中央病院神経内科), 福田隆浩(東京慈恵会医科大学神経病理), 藤ヶ崎純子(東京慈恵会医科大学神経病理), 鈴木正彦(東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科), 星野晴彦(東京都済生会中央病院神経内科)

なると歩行困難が増悪し、歩行器で受診するようになりました。

2011年5月10日尿閉、前立腺肥大症があり当院泌尿器科を受診しています。5月13日に発熱があり、尿路感染症の診断で入院となりました。炎症反応高値で尿培養と血液培養から大腸菌が検出されました。抗菌薬投与で症状は軽快しましたが、嚥下困難があり、レボドパ内服は困難となり、300 mg 点滴静注開始となっています。嚥下機能に改善傾向はなく、6月13日神経内科へ転科となりました。

家族歴にパーキンソン病類縁疾患はなく、身体所見では、血圧150/97 mmHg、脈拍85/分、整で一般内科学的には特記事項は認められておりません。

次に神経学的所見です。意識は清明、見当識は正常。脳神経系に特記すべきものはありません。「みんな同じような味がする」というような味覚低下を訴えていました。小声で、軽度の構音障害が認められました。

筋緊張ですが、頸部は全方向で筋強剛がみられ、上肢は両側で左右差のない歯車様筋強剛を、下肢は両側で鉛管様筋強剛を認めています。筋力に明らかな低下はありません。不随意運動は、両側の手指の静止時振戦がありました。反射は明らかな減弱亢進は認めず、病的な反射も認めませんでした。協調運動は反復拮抗運動両側で「遅い」の記載がありました。姿勢は前傾で歩行は小歩、腕ふりは両側でほとんどなく、すくみ足歩行が目立ちました。突進現象は後方で陽性でした。

錐体外路症状としては、寡動、マイアーンソン徴候、仮面様顔貌を認めました。

高次脳機能検査としては、改訂長谷川式認知症スケールが21点、コース立方体検査は、テスト4まで実施するも疲労を訴え中止、図形模写は、簡単な立体図は可能でした。BADLは14点、入浴は介助、着替え・トイレは見守りで、基本的には全部自分でできて、内服も自己管理されていました。

サマリー

1. パーキンソン症候群
2. 右上肢の深部腱反射軽度亢進
3. 軽度の認知機能低下
4. 味覚低下。嗅覚の明らかな低下はなし

次に画像検査所見です。頭部CTでは両側大脳基底核の陳旧性梗塞と両側前頭部の薄い硬膜下水腫を認め、それ以外に特記する所見はありませんでした。MIBG心

筋シンチグラフィは、早期像、後期像ともH/M比が低下して、心筋への集積は認めませんでした。

頭部MRIでは、拡散強調画像で高信号はなく、硬膜下水腫と中脳被蓋に軽度萎縮が疑われましたが、正常下限程度でした。T₂*強調画像では明らかな出血性病変は認めず、前頭側頭優位の萎縮を認めました。

転科後経過

転科後もリハビリテーションを続けましたが嚥下機能は改善せず、さらにレボドパ点滴静注を500 mgに増量しましたが効果なく、6月17日に胃瘻造設を行いました。下痢が続いたため経管栄養を行えませんでした。尿路感染症や肺炎を繰り返しました。7月29日経管栄養を開始しましたが、尿路感染症が再発しました。抗菌薬投与を行っても改善せず、DIC (disseminated intravascular coagulation) となりました。8月10日肺炎を併発、抗菌薬をいくつか変更しましたが反応がなく、8月12日永眠されました。

以上、本症例は経過からパーキンソン病、あるいはレヴィ小体型認知症 (dementia with Lewy body: DLB) だったと考えられます。認知機能低下は疑われましたが、2009年の検査は信憑性に欠ける可能性があります。認知機能低下を示唆する病理学的所見は認められるでしょうか。

臨床診断

パーキンソン病、あるいはレヴィ小体型認知症

ディスカッション

司会 ここまでのところで、お聞きになりたいことはありますでしょうか。

笠畑 (都立大塚病院) 右上肢の上腕三頭筋反射が亢進していたということですが、それ以外に、何か筋強剛に左右差があるとか、発症が片方の手や足から始まったとかというような、左右差を示唆する病歴や所見がありましたか。

臨床医 初診時に、神経内科医とリハビリテーション科医が診察した際には左右差のない筋強剛でしたが、その後、左右差が目立つようになり、数カ月後の診察では左が優位の筋強剛がありました。

笠畑 レボドパは効いたと解釈してよいでしょうか。

臨床医 はい。レボドパを使ってからは、本人の自覚も