

---

---

原 著

---

---

## Primary lateral sclerosis に関する臨床病理学的検討

小 阪 崇 幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科

神経病理学分野

(主任：高橋 均教授)

### Clinicopathological Study of Primary Lateral Sclerosis

Takayuki KOSAKA

*Department of Neuropathology, Brain Research Institute*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Hitoshi TAKAHASHI)*

#### 要 旨

原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis: PLS) は、上位運動ニューロンを選択的に侵す運動ニューロン病と考えられていたが、近年、本症は“しばしばユビキチン陽性神経細胞内封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions: FTLD-U) を示す上位運動ニューロン優位型の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS)”として認知されるようになってきた。2006年、FTLD-UおよびALSにおいて共通して認められる残存神経細胞内ユビキチン陽性封入体の主要構成蛋白として TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) が同定された。その後の ALS 剖検例を対象とした多くの TDP-43 免疫組織化学的研究は、TDP-43 陽性封入体は運動ニューロンに限局せず、中枢神経系の広範な部位に出現すること、を明らかにしてきた。このような背景にあつて、現在、ALS は FTLD-U とともに、TDP-43 プロテノパチーという疾患概念のもと、運動ニューロン病と認知症 (前頭側頭型) を両端にもつ広い臨床病理スペクトラムの部分をなすものと考えられるようになった。今回、我々は神経病理学的に PLS と診断した 3 例について、後方視的にその臨床および神経病理所見を再検討するとともに、抗リン酸化 TDP-43 抗体 (pTDP-43) を用い、陽性封入体の出現と分布について解析した。その結果、PLS における神経変性が上位運動ニューロンのみに限局せず、ごく軽度ながら下位運動ニューロン、さらには前頭側頭葉や線状体といった非運動ニューロン系にも及んでいることが明らかとなった。また、pTDP-43 陽性封入体は、後頭葉を除いた大脳皮質、基底核、脳幹網様体、黒質、赤核、橋核、嗅球など、より広範に分

---

Reprint requests to: Takayuki KOSAKA  
Department of Pathology  
Brain Research Institute Niigata University  
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8585 Japan

別刷請求先：〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757  
新潟大学脳研究所病理学講座 小阪 崇幸

布し、前頭葉および線状体では、高密度に出現していることが示された。PLSは、TDP-43 プロテインパチーのスペクトラム上に存在する上位運動ニューロン優位型ALSとの位置付けで問題ないことが確認されたが、そのTDP-43異常の分布・性状は現行の分類では分類困難という、これまで示されたことのない特異なものであった。

キーワード：原発性側索硬化症，筋萎縮性側索硬化症，前頭側頭葉変性症，TDP-43，神経細胞内封入体

## 緒 言

原発性側索硬化症（primary lateral sclerosis: PLS）が、1875年、Erbらにより spastic spinal paralysis として最初に記載されてからすでに100年以上の歳月が経過している<sup>1)</sup>。この間、PLSがひとつの疾患単位として存在するのか、もしくは筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）、多発性硬化症や一部の家族性対麻痺など雑多な疾患の臨床表現型に過ぎないのかという点について議論が交わされてきた<sup>2)3)</sup>。しかし、長年の剖検例の蓄積や診断技術の向上などに伴い、PLSは上位運動ニューロンを選択的に侵す病理学的な1疾患単位として認知されるようになり、1992年、Pringleらが1例の剖検例を含む8例の自検例を基に診断基準を提唱するに至った<sup>4)</sup>。この8例には、下位運動ニューロン症状や認知症は認められず、純粋に上位運動ニューロン症状のみを呈したとされたもので、病理学的な概念とも矛盾しないものだった。しかし、その後、典型的なPLSの臨床経過に加え、認知症やパーキンソンニズムといった非運動ニューロン症状を認める症例が報告され、PLSの概念について再検討がなされている<sup>5)~7)</sup>。

一方、本邦では従来、上位および下位運動ニューロンを選択的に侵すとされてきたALSにも認知症を伴う一群の存在（ALS with dementia: ALS-D）が知られており、欧米から frontotemporal lobar degeneration - motor neuron disease (FTLD - MND) といった疾患概念も提唱されてきた。ALSに関しては、近年、残存神経細胞内のユビキチン陽性封入体が Transactivation - responsive DNA - binding Protein of 43 kDa (TDP - 43) というタンパク質で特異的に標識されることが明

らかとなった。その後、剖検例においてTDP-43陽性構造物が運動ニューロンに限局せず、中枢神経系に広範に出現することが確認され、その分布様式からALSには病理学的に2型（type 1 and 2）が存在することが示された；type 2と認知症の間には有意な相関が認められている<sup>8)</sup>。

我々は以前、上位運動ニューロンと前頭側頭葉変性を示した1剖検例を検索し、その臨床病理学的所見を、PLSは、“しばしばユビキチン陽性神経細胞内封入体を伴う前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions: FTLD - U）を示す上位運動ニューロン優位型の筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）” であるとして報告した<sup>5)</sup>。

これまで我々は、上記1例<sup>5)</sup>に加えて、同様の臨床病理像を示した2剖検例を経験してきた。本研究では、これら3例の臨床病理像を再検討、整理するとともに、抗リン酸化TDP43抗体（pTDP-43）を用い、陽性封入体の出現と分布について解析した。

## 対象と方法

過去に当教室にて剖検検索を行い、臨床病理学的にPLS、つまり、上位運動ニューロン優位型のALSの1型と診断された3剖検例を対象とした。

採取した脳および脊髄はbuffer化された20%ホルマリンにて2週間以上固定した後、適切な大きさの切片を切り出し、パラフィンで包埋。4 $\mu$ m厚の標本を作成し、hematoxylin & eosin, Klüber - Barrera (KB), Holzerを含む各種染色を行った。さらに、必要に応じ、avidin - biotin - peroxidase complex (ABC) 法 (Vector, Burlingame, Calif.) を用いた免疫染色を行った。使用した1次抗体は

以下のタンパク質(抗原)に対するものである: ubiquitin (Dako; polyclonal, 1:800), cystatin C (Dako; polyclonal, 1:800), glial fibrillary acidic protein (GFAP, Dako; polyclonal, 1:2,000), TDP-43 (Protein Tec Group Inc.; polyclonal, 1:4,000) and phosphoserine 409 and 410 of TDP-43 (pS409/410, Cosmo Bio Co. Ltd.; monoclonal, 1:5,000). 発色には Diaminobenzidine (DAB) を用い, hematoxylin にて核染色を行った.

とくに, pTDP-43 免疫染色は, 中枢神経系(大脳, 脳幹, 小脳, 脊髄および嗅球)および末梢神経系(後根神経節, 交感神経節)のほぼ全ての切片を対象に行い, 神経細胞胞体内に認められる円形, 三日月形あるいはリング状の陽性封入体(neuronal cytoplasmic inclusions: NCI), 陽性神経突起(dystrophic neurites: DN), 神経細胞核内封入体(neuronal intranuclear inclusions: NII)およびグリア細胞胞体内封入体(glial cytoplasmic inclusions: GCI)の有無とその分布を検索した. 具体的には, 神経細胞の脱落およびグリオシス, また, NCIおよびDN出現の程度(多寡)をそれぞれ4段階(none, mild, moderate, severe)で, さらに皮質表層(Ⅱ-Ⅲ層)のmicrovacuolationの程度およびGCIの程度(多寡)をそれぞれabsent, present, frequentの3段階で半定量的に評価した.

## 結 果

### <症例1>

60歳, 女性. 家族歴なし. 22歳時に左頭部外傷性脳出血.

臨床所見: X年夏頃から右握力低下を自覚. 10月から右下肢を引きずるような歩行困難が出現. 12月には, 車椅子の使用を開始. この頃, 四肢腱反射亢進および病的反射が認められた. 当初, 下位運動ニューロン徴候が明らかでなかったが, X+1年5月には針筋電図で神経原性変化を認め, ALSと診断された. その後, 嚥下障害が出現し誤嚥性肺炎を併発したため, 同年10月胃瘻造設. X+3年3月頃から閉眼失行を指摘される.

同年6月の神経学的所見の記載によると, 眼球運動の制限あり. 偽性球麻痺による構音障害のため発語不能. 口の開閉によるコミュニケーションは何とか可能. 舌は軽度の萎縮を認めるが, 線維束性収縮は認めなかった. 四肢の筋力低下著明. 高度の四肢腱反射亢進. 右手掌と左大腿に線維束性収縮あり. その後, 臥床に伴う尿路感染症などを繰り返すが, 呼吸状態は保たれていた. X+6年10月19日頃から腹部膨満, 大腿ガス貯留あり. 経管栄養中止し, 点滴で経過をみたが, 改善せず. 10月21日から39度台の熱発あり. 腹部CTで左腎周囲膿瘍を認め, 抗生剤で加療したがDIC併発. 11月2日死亡確認. 全経過6年4ヶ月.

神経病理学的所見: 脳重は960g. 肉眼的に中心前回を含めた両側前頭葉に高度, 側頭葉に中等度の萎縮を認めた. 脊髄膨大部に明らかなvolume lossはなく, 目立った前根の萎縮や色調の変化は認められなかった. 断面では, 側脳室, 第3脳室の拡大が認められた. 中心前回の皮質幅の減少および茶褐色調の色調変化が明らかで, 皮髄境界が不明瞭であった. 脊髄側索の高度の萎縮, 色調の変化を認めた. 組織学的には, 中心前回では高度の神経細胞脱落およびグリオシスを認め, Betz細胞はほぼ完全に脱落していた. 萎縮した脊髄外側皮質脊髄路では高度の変性を認めた. 一方, 脳幹運動神経諸核および脊髄前角の変性は極端に軽く, 神経細胞脱落は認めないか, あっても軽度で, グリオシスのみで明らかな神経細胞脱落を伴わない部位も認められた. 明らかなBunina小体は検索した範囲内では認められなかったが, 腰髄前角にBunina細胞に似たやや小型の構造物を認めた. 加えて, 肉眼的に萎縮の認められた前頭側頭葉では, 軽度から中等度の神経細胞脱落およびグリオシスに加え, 皮質第2層にmicrovacuolationを広く認めた. この所見はFTLDの組織所見と同質のものであった. 線条体では, とくに背側部においてグリオシスおよび神経細胞の脱落を認めた. 黒質の神経細胞は保たれていた. pTDP-43免疫染色では, 舌下神経核, 顔面神経核および脊髄前角細胞などの下位運動神経細胞胞体内に, NCIおよびDNを少数ながら認めた. ま

た、大脳皮質の第2/3層および5/6層の主に小型ニューロンや扁桃体にNCIおよびDNを、海馬歯状回の顆粒細胞にはNCIを、線状体では小型ニューロンにNCI、その基質にはDNをそれぞれ多数認めた。NIIはいずれの部位にも認められなかった。筋肉にはごく軽度の神経原性変化を認めるのみだった。

### <症例2>

82歳、女性。家族歴なし。

臨床所見：75歳時に高い声が出なくなり、その後、しゃべりにくさが進行。発症2年後でも線維束性収縮などの下位運動ニューロン徴候を認めない一方、両側性の深部腱反射亢進、病的反射、下肢の痙性に伴う歩行障害など上位運動ニューロン徴候は高度であった。その後、嚥下障害が進行し、経管栄養とはなったが、最後まで呼吸状態は良好。X年11月、夜間の突然の呼吸停止により永眠。全経過7年4ヶ月。

神経病理学的所見：脳重は883g。運動ニューロン系では上位が非常に高度の変性を示す一方、下位は軽く、残存神経細胞の一部にはBunina小体を認めた。加えて、前頭側頭葉や線条体の変性あり。基本的に症例1と同様の所見。pTDP-43免疫染色の結果についても、その程度は軽い傾向にあるものの、症例1と同様と判断できる。

### <症例3>

84歳、女性。家族歴なし。

臨床所見：X年1月よりしゃべりにくさと食べづらさを自覚。2月から歩行障害が出現し、伝い歩きになった。同年4月には、強制泣き笑い、両側性の上肢優位の深部腱反射亢進と病的反射を指摘されている。大腿の線維束性収縮を認め、筋電図で神経原性変化を認めた。その後、嚥下障害の増悪のため、胃瘻造設されているが、最後まで拘束性呼吸障害は目立たなかった。当初、会話は筆談によって何とか可能だったが、9月頃より徐々に筆談も不能となり、質問に対する眼球運動を用いた返答もあいまいな頻度が増え、コミュニケーションがうまく成立しなくなった。X+1年

10月、誤嚥性肺炎や褥瘡などによる全身状態悪化のため永眠。全経過1年10ヶ月。

神経病理学的所見：脳重は960g。本例も下位に比べ上位の変性が極端に強い運動ニューロン系の変性および前頭側頭葉や線条体の変性という点で、上記症例と基本的には同質であった。ただし、下位運動ニューロン系ではマクロファージの出現を伴った前角細胞の脱落を軽度ながら認めるなど、病勢がまだまだ進行中であることが示唆された。黒質においても神経細胞の脱落およびグリオシスを認めた。筋肉は、軽度の神経原性変化を認めるのみ。

表1に臨床所見をまとめた。症例1についての臨床経過はその一部が福島らによって詳細に報告されている<sup>9)</sup>。いずれの症例でも初発症状は偽性球麻痺もしくは歩行障害であり、痙性を伴う歩行障害を病初期に認めている。罹病期間も通常のALSが1～2年であることを考えると長い。全例で生前の頭部MRIにて、前頭側頭葉の萎縮を認めているが、偽性球麻痺に伴う構音障害などのために症候学的には生前の認知症の評価は困難であった。強制泣き・笑いの合併が多いのも特徴的。偽性球麻痺が病初期から認められる一方で、拘束性呼吸障害を晩期まで認めないことも3例に共通している。表2に病理所見をまとめた。症例2<sup>5)</sup>および症例3<sup>10)</sup>については、病理所見の一部はすでに報告されている。Alzheimer pathology stagingはBraak & Braakの分類<sup>11)12)</sup>に従った。表3にpTDP-43陽性構造物の広がりおよび程度の半定量的評価の結果を示した。

図1に生前に得られた画像所見を提示した。図2に症例1の固定後の肉眼像を提示した。特徴的であったのは、中心前回をも含む明らかな前頭側頭葉萎縮が認められたことである。これは、同様に前頭側頭葉の萎縮をきたすが、中心前回に萎縮が及ぶことが少ないPick病など古典的なFTLDとは異なる所見である。図3に症例1の組織所見を示した。図4に全3症例のpTDP-43陽性構造物の広がりおよび程度を一括してシェーマで示した。

表1 臨床所見のまとめ

	症例1	症例2	症例3
臨床診断	ALS	ALS	ALS
性別	F	F	F
発症年齢(才)	54	75	83
家族歴	なし	なし	なし
罹病期間	6年4ヶ月	7年4ヶ月	1年10ヶ月
初発症状	歩行困難	高い声が出なくなる	構音障害、嚥下障害
歩行障害の出現時期	病初期	発症2年	発症1ヶ月
パーキンソニズムの有無	なし	なし	なし
構音障害/嚥下障害の出現時期	発症1年	初発症状	初発症状
拘束性呼吸障害の出現時期	晩期までなし	晩期までなし	晩期までなし
TPPVの使用の有無	なし	なし	なし
死因	消化管穿孔に伴う腹膜炎	sudden respiratory arrest	誤嚥性肺炎
深部腱反射(初期/晩期)	亢進/亢進	亢進/不明	亢進/不明
病的反射	あり	あり	あり
針筋電図での神経原性変化	あり(発症9ヶ月目)	なし	あり(発症4ヶ月目)
認知症(発症時/晩期)	なし/評価不能	なし/評価不能	なし/評価不能
強制泣き・笑い	あり	なし	あり
MRI	前頭側頭葉の萎縮	前頭側頭葉の萎縮	前頭側頭葉の萎縮

TPPV: tracheostomy intermittent positive pressure ventilation (気管切開下陽圧人工呼吸)

表2 病理所見のまとめ

	症例1	症例2	症例3
脳重(g)	960	883	960
上位運動ニューロン			
神経細胞脱落(Betz)	+++	+++	+++
錐体路変性(延髄錐体/脊髓)	高度/高度	高度/高度	高度/高度
pTDP陽性封入体	(+)	(+)	(+)
下位運動ニューロン			
神経細胞脱落(VII/XII/脊髓前角)	-/-/-	-/-/-	-/-/+
Bunina小体	(-)	(+)	(+)
pTDP-43陽性封入体	(+)	(+)	(+)
前頭側頭葉			
萎縮	(+)	(+)	(+)
pTDP-43陽性封入体(NCIおよびDN)	(+)	(+)	(+)
FTLD-TDP type	unclassifiable	unclassifiable	unclassifiable
皮質下諸核			
神経細胞脱落(黒質)	-	-	+
神経細胞脱落(線状体)	++	+	+
Alzheimer pathology staging(NFT/SP)*	II/0	I/0	II/A
筋肉の神経原性変化の程度	軽度	明らかでない	軽度

VII/XII: 顔面神経核/舌下神経核, NCI: neuronal cytoplasmic inclusions, DN: dystrophic neurites, FTLD-TDP: frontotemporal lobar degeneration with TDP inclusions, \* Braak & Braak staging; NFT: neurofibrillary tangle, SP: senile plaque. 神経細胞脱落: +, mild; ++, moderate; +++, severe. pTDP-43陽性構造物, etc.: (-)absent; (+)present.

表3 pTDP-43 陽性構造物の出現の程度とその広がり

Cases	neuronal loss and gliosis (microvacuolation)			pTDP-43 NCI			pTDP-43 DN			pTDP-43 GCI *		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<b>Cerebral cortex</b>												
Temporal tip	2 (1)	1(1)	1 (1)	3	2	2	3	1	2	1 (0)	1 (0)	1 (2)
Temporal cortex	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3	2	2	2	1	2	1 (0)	1 (0)	1 (1)
Entorhinal cortex	1(0)	1(1)	1(1)	1	1	1	2	1	2	1(0)	0(0)	1(1)
Frontal cortex	2 (1)	1 (1)	1 (1)	3	2	2	3	1	2	1 (0)	1 (0)	1 (1)
Motor cortex/Premotor cortex	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3	3	3	3	3	3	1 (0)	1 (1)	1 (2)
Sensory cortex	2 (1)	1 (1)	1 (1)	3	2	2	3	2	2	1 (0)	1 (0)	1 (1)
Parietal cortex	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2	1	2	2	1	1	1 (0)	1 (0)	1 (1)
Occipital cortex	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	0	1	1	1	1	1 (0)	1 (0)	1 (0)
Insular cortex	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3	2	3	3	2	3	1 (0)	1 (0)	1 (1)
<b>Subcortical area</b>												
Hippocampus (CA1-subiculum)	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Dentate gyrus	0	0	0	3	1	3	1	1	3	0	0	1
Amygdala	1	0	1	2	2	2	1	1	1	1	0	1
Caudate/Putamen **	2	1	1	3	3	3	3	2	3	1	1	1
Globus pallidus	0	0	0	0	0	0	3	2	3	0	0	2
Thalamus	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1
Subthalamic nucleus	n.e.	0	n.e.	n.e.	1	n.e.	n.e.	1	n.e.	n.e.	0	n.e.
Internal capsule										0	0	2
<b>Midbrain</b>												
Superior colliculus	n.e.	n.e.	1	n.e.	n.e.	2	n.e.	n.e.	2	n.e.	n.e.	2
Periaqueductal gray	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1
Oculomotor nucleus	0	n.e.	0	0	n.e.	1	0	n.e.	1	0	n.e.	1
Edinger-westphal nucleus	0	n.e.	0	0	n.e.	1	0	n.e.	1	0	n.e.	1
Trochlear nucleus	n.e.	0	n.e.	n.e.	0	n.e.	n.e.	0	n.e.	n.e.	0	n.e.
Reticular formation	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1
Red nucleus	0	n.e.	0	1	n.e.	1	2	n.e.	1	1	n.e.	1
Substantia nigra	0	0	2	0	0	1	1	1	3	0	0	2
Cerebral peduncle										0	0	2
<b>Pons</b>												
Trigeminal (motor)	0	n.e.	0	1	n.e.	1	1	n.e.	1	1	n.e.	1
Abducent nucleus	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Facial nucleus	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	1
Reticular formation	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2
Pontine nuclei	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Pyramidal tract										0	0	1
<b>Medulla oblongata</b>												
Hypoglossal nucleus	0	0	0	0	0	2	1	1	2	0	0	2
Dorsal vagal nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Solitary nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ambiguous nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	n.e.	0	0	n.e.
Reticular formation	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1
Inferior olivary nucleus	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2
Pyramis										0	0	1
<b>Cerebellum</b>												
Cerebellar cortex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Dentate nucleus	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0
Cerebellar white matter										0	0	1
<b>Spinal cord</b>												
Anterior horn(Cervical-Lumbar)	0-0	0-0	1-1	0-0	1-1	2-2	1-1	1-1	2-2	0-0	0-0	2-2
Intermediate lateral nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clark nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posterior horn	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Ventral corticospinal tract										0	0	1
Lateral corticospinal tract										0	0	1
Spinothalamic tracts										0	0	1
Spinocerebellar tracts										0	0	1
Posterior tract										0	0	1
Anterior olfactory nucleus	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0
Dorsal root ganglia	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sympathetic ganglia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

The presence and severity of neuronal loss and gliosis, and pTDP-43-positive neuronal cytoplasmic inclusions (NCI) and dystrophic neurites (DN) are represented as: 0 = none; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe. The presence and severity of microvacuolation and pTDP-43-positive glial cytoplasmic inclusions (GCI) are represented as: 0 = absent; 1 = present; 2 = frequent. \* In the cerebral cortex, the presence and severity of GCIs were studied in the subcortical white matter. \*\* Neuronal loss: more marked in the dorsolateral part. n.e., not examined

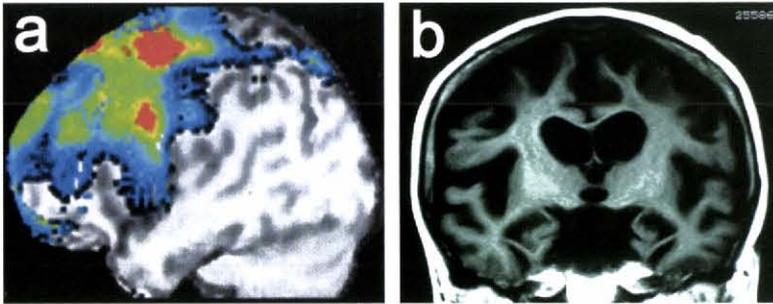


図1 画像所見

A) 脳血流 SPECT (eZIS; easy Z-score imaging system による画像統計解析) では補足運動野周囲に強調される前頭葉の血流低下が認められる(発症3年目), B) 頭部 MRI では前頭側頭葉萎縮が明らか(発症5年目).

## 考 察

PLSでは、偽性球麻痺のために嚥下障害、構音障害が早期に出現し、誤嚥の問題が生じやすい一方で、呼吸筋が最後まで保たれるために拘束性呼吸障害を呈しにくい傾向があることが分かった。したがって、胃瘻造設などにより栄養管理、誤嚥の問題を解決できれば、人工呼吸器に依存することなく、長期間生存できる可能性が高い。このことは、同じ ALS スペクトラム上にあり認知症を呈するが、下位運動ニューロン優位の障害が強く、拘束性呼吸障害を早期にきたす傾向のある ALS-D とは対照的で、臨床医はそれらを熟知した上で診療に取り組む必要があると考えられる<sup>13)</sup>。

今回検索した3例は病理学的に明らかに上位運動ニューロンの変性が強いことは言うまでもないが、下位運動ニューロンにも pTDP-43 陽性構造物を伴う軽度の変性を認めた。このことは、PLS が TDP-43 プロテインパチーのスペクトラムの1分位に位置するものであることを示唆する近年の報告と矛盾しない<sup>2)5)14)15)</sup>。

当教室の西平は、35例の ALS 剖検脳において TDP-43 を用い、NCI および GCI の分布について検討した。その結果、ALS には、ほぼ運動神経系に限局して陽性封入体が見出される一群と、そ



図2 固定後の左大脳半球外側面  
中心前回(矢印)に強調される前頭側頭葉萎縮。

れらに加え前頭側頭葉、海馬、黒質など広汎な領域に陽性封入体が見出される一群とがあることを示し、それぞれ type 1 と type 2 に分類した。この分類にあてはめると、今回の3例はいずれも type 2 に相当する広汎な広がりをもつ ALS であるということになる<sup>8)</sup>。しかしながら、前頭側頭葉および線状体における pTDP-43 陽性構造物の出現の程度は ALS type 2 のそれに比し極めて高度であり、とくに線状体のそれは特記するに値するものである。

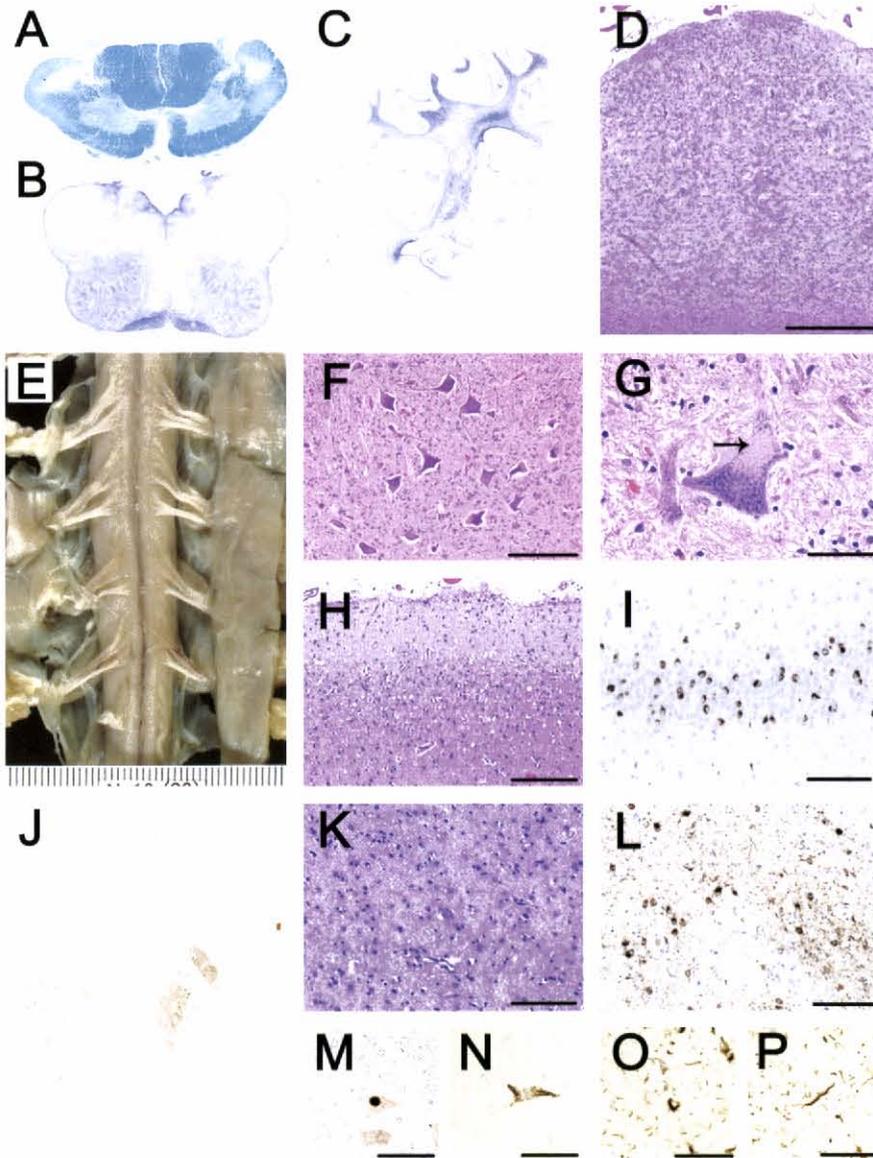


図 3 組織所見

A 第7頸髄における著明な錐体路の変性と萎縮, B 延髄錐体の著明な錐体路の変性と萎縮, C 中心前回を含む前頭葉皮質下白質のグリオーシスが明瞭, D 中心前回皮質における高度の神経細胞脱落およびグリオーシス, E 頸髄前根の volume および色調に著変なし, F 脊髄前角において神経細胞の脱落やグリオーシスは目立たない (腰髄), G 残存神経細胞胞体内の Bunina 小体に似た構造物 (腰髄: 矢印), H 前頭葉皮質における高度の神経細胞脱落および第2層の microvacuolation, I 歯状回顆粒細胞の NCI, J pTDP-43 陽性構造物が線条体に広汎かつ高密度に分布していることが明瞭, K 被殻における神経細胞脱落およびグリオーシス, L 被殻における NCI および DN, M 球状封入体 (顔面神経核), N スケイン様封入体 (脳幹網様体), O 小型ニューロンにおける NCI (中前回頭皮質浅層), P 陽性神経突起 (中前回頭皮質浅層).

A KB 染色; B, C Holzer 染色; D, F, G, H, K HE 染色; I, J, L-P pTDP-43 免疫染色  
Bars D 1 mm; F, H 200  $\mu$ m; G, M-P 50  $\mu$ m; I, K-L 100  $\mu$ m

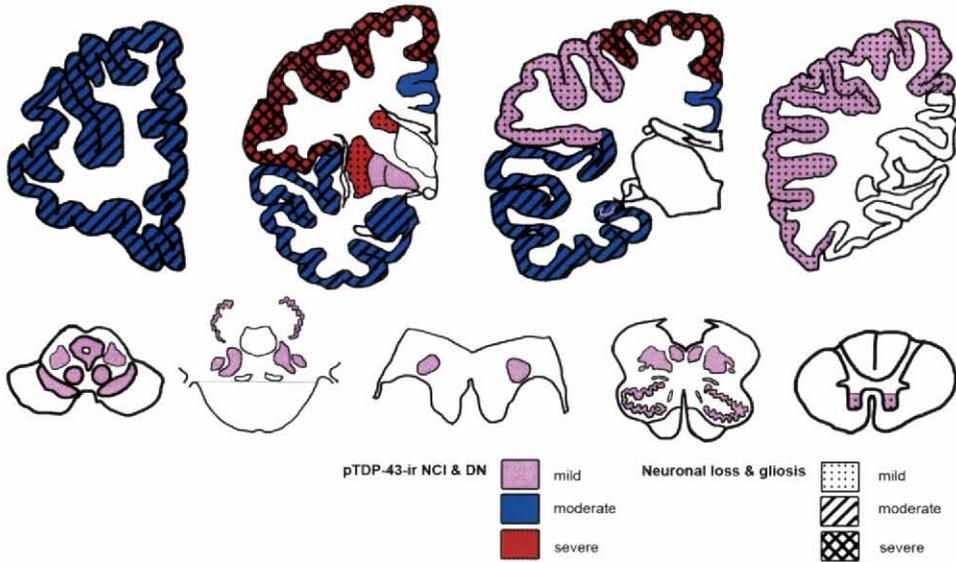


図4 pTDP-43 陽性構造物の出現と神経細胞脱落の程度とその広がり

ALSにおいてTDP-43を用いた病理学的研究が盛んになされる一方、PLS自体が非常に稀な疾患であることから、PLSにおけるTDP-43を用いた病理学的研究はいまだ少数例に限られている<sup>(6)(7)(16)(17)</sup>。加えて、TDP-43が核蛋白であることから、従来の非リン酸化TDP-43を用いた染色では、異常な構造物だけではなく封入体を形成していない正常な神経細胞の核も染まってしまうため、定量的な検索は非常に困難であった。今回、正常な核内タンパク質は染まらない抗リン酸化抗体を用いることで、半定量的検討を行うことが出来た。その結果、PLSにおける変性が、従来考えられてきた上位運動ニューロンのみにとどまらず、広範囲におよぶことをALSと同様に立証することができた。とくに、運動野を含む前頭葉、線状体(被殻、尾状核)における、封入体の出現量の多さは特徴的であった。このことは臨床的にこれまで報告されてきた認知症やパーキンソニズムの合併における背景病理として興味深い。

当教室の譚らの剖検例においても指摘されてい

るように、PLSはFTLD-Uという側面も併せ持つと考えられるようになりつつある<sup>(5)(18)(19)</sup>。2006年にTDP-43がALSおよびFTLD-U (FTLD with ubiquitin inclusions)で認められる封入体の主要構成タンパク質であることが同定されると、翌2007年にはさっそくFTLDを主要構成タンパク質によって分類する試みがなされ、2010年の最新の分類にも基本的にその考え方は踏襲されている<sup>(20)(21)</sup>。それによると、TDP-43を封入体の主要構成タンパク質とするものは、FTLD-TDPと大別され、さらに陽性封入体の形態と分布をもとにtype1～type4およびunclassifiableに細分類されることになる。Type1では皮質表層に太く、長いDNがみられ、NCIやNIIはほとんどみられず、type2では皮質表層と深層にNCIが多数みられ、DNは少なく、NIIは出現しないとされる。Type3では皮質表層に多数のNCIとDNを認め、NIIが散在性にみられ、type4では多数のNIIが出現するがNCIとDNは稀とされている。今回の3例にあてはめてみると、いずれの症例におい

ても多数の DN と NCI がともに認められたが、type 1 や type 2 にはそれぞれ同じ程度に多数の NCI および DN が認められた点が、type 3 には NII が全く認められない点、その正確な分類、位置付けが困難である。PLS の FTLD-U 分類に関しては、橋詰らもリン酸化されていない TDP-43 での検討ではあるが、PLS の 2 例について同様の分類を試み、type2 に相当すると報告しているが、今後の症例の蓄積が望まれる<sup>16)</sup>。

線状体における変性は今回の 3 症例に共通する特徴的な病理所見の 1 つである。もともと、ALS、とくに ALS-D においては線状体に TDP-43 陽性封入体をしばしば認めることがある<sup>22)</sup>。また、PLS においても TDP-43 が見出される以前に、Ub 陽性封入体を認めたとの報告もされている<sup>17)</sup>。加えて、臨床的にもパーキンソニズムを呈した PLS の 3 例の報告があり、PET を用いた検討では、線状体には異常はなく、補足運動野を含む中心前回から内側前頭葉皮質において集積低下が認められたとの指摘がなされている<sup>23)</sup>。今回の病理学的な検討においても線状体病変に加え、pre-motor 領域での強い変性も確認されており、PLS にときに出現するかもしれないパーキンソニズムの責任病巣を考える上で、今後のさらなる症例の蓄積が必要である。

## 謝 辞

最後に、本研究をご指導いただきました新潟大学脳研究所 病理学分野教授 高橋均先生、脳疾患標本資源解析学分野准教授柿田明美先生、病理学分野助教豊島靖子先生、半定量的評価のダブルチェックにご協力いただいた病理学分野大学院生の付永娟先生、ならびに標本作製において援助いただいた染色室の丹田智恵子さん、高崎順子さん、斉藤春美さん、藤田知子さんに深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Erb W: Uber einen wenig bekannten Spinalen Symptomencomplex. Berl Klin Wschr 12: 357-359, 1875.
- 2) Rowland LP: Primary lateral sclerosis: disease, syndrome, both or neither? JNeurol Sci 170: 1-4, 1999.
- 3) Swash M, Desai J and Misra VP: What is primary lateral sclerosis? J Neurol Sci 170: 5-10, 1999.
- 4) Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF and Ebers GC: Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. Brain 115: 495-520, 1992.
- 5) Tan C-F, Kakita A, Piao Y-S, Kikugawa K, Endo K, Tanaka M, Okamoto K and Takahashi H: Primary lateral sclerosis: a rare upper-motor-predominant form of amyotrophic lateral sclerosis often accompanied by frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated neuronal inclusions? Acta Neuropathol 105: 615-620, 2003.
- 6) Dickson DW, Josephs KA and Amador-Ortiz C: TDP-43 in differential diagnosis of motor neuron disorders. Acta Neuropathol 114: 71-79, 2007.
- 7) Josephs KA and Dickson DW: Frontotemporal lobar degeneration with upper motor neuron disease/primary lateral sclerosis. Neurology 69: 1800-1801, 2007.
- 8) Nishihira Y, Tan C-F, Onodera O, Toyoshima Y, Yamada M, Morita T, Nishizawa M, Kakita A and Takahashi H: Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. Acta Neuropathol 116: 169-182, 2008.
- 9) 福島隆男, 長谷川有香, 松原奈絵, 小池亮子: いわゆる閉眼失行を呈し前頭葉萎縮をみとめた筋萎縮性側索硬化症の 1 例. 臨床神経 47: 226-230, 2007.
- 10) Fu Y-J, Tan C-F, Higuchi S, Nakajima T and Takahashi H: An autopsy case of amyotrophic lateral sclerosis showing an upper-motor-predominant form with frontotemporal lobar degeneration (English abstract). Brain Pathology 20 (Suppl. 1): 33, 2010.
- 11) Braak H and Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 82: 239-259, 1991.
- 12) Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H

- and Tredici KD: Staging of Alzheimer disease - associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 112: 389 - 404, 2006.
- 13) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Ueno H, Tsuchiya K and Kosaka K: Morphometrical reappraisal of motor neuron system of Pick's disease and amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neuropathol* 104: 21 - 28, 2002.
- 14) Yoshida M: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: The clinicopathological spectrum. *Neuropathology* 24: 87 - 102, 2004.
- 15) 譚 春鳳, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋 均: FTLD-Uと認知症を伴うALS — 両者間の神経病理学的異同について. *Brain Nerve* 61: 1319 - 1327, 2009.
- 16) 橋詰良夫, 吉田真理, 三室マヤ, 市橋亮一: 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症のユビキチンとTDP-43による再評価. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業・神経変性疾患に関する調査研究班(主任研究者・橋詰良夫) 2006年度研究報告書: 75 - 78, 2007.
- 17) 葛原茂樹, 成田有吾, 村山繁雄, 齊藤祐子: 約20年間上位運動ニューロン症状のみを呈し, 緩徐な臨床経過をとった原発性側索硬化症の3症例. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業・神経変性疾患に関する調査研究班(主任研究者・葛原茂樹) 2003年度研究報告書: 48 - 51, 2004.
- 18) Swash M: Primary lateral sclerosis. In: Dickson D (eds) *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. ISN Neuropath Press, Basel, pp369 - 371, 2003.
- 19) Eisen AA: Primary lateral sclerosis. In: Eisen AA, Shaw PJ (eds) *Handbook of Clinical Neurology*. 3rd series, Vol 82, Elsevier, Philadelphia, pp315 - 325, 2007.
- 20) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White III CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ and Mann DM: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the consortium for frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 114: 5 - 22, 2007.
- 21) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar - Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ and Mann DM: Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 119: 1 - 4, 2010.
- 22) Zhang H, Tan C - F, Mori F, Tanji K, Kakita A, Takahashi H and Wakabayashi K: TDP - 43 - immunoreactive neuronal and glial inclusions in the neostriatum in amyotrophic lateral sclerosis with and without dementia. *Acta Neuropathol* 115: 115 - 122, 2008.
- 23) Mabuchi N, Watanabe H, Atsuta N, Hirayama M, Ito H, Fukatsu H, Kato T, Ito K and Sobue G: Primary lateral sclerosis presenting parkinsonian symptoms without nigrostriatal involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1768 - 1771, 2004.

(平成22年12月14日受付)