

2025 関東臨床神経病理懇話会
(日本ブレインバンクネットワーク
品質管理カンファランス)

抄録集

1. 相貌認知障害, 常同, 左優位の四肢筋強剛, 双方向性の対人関係を呈した pure AGD diffuse form の一例

横田修^{1,2}, 三木知子³, 石津秀樹⁴, 安田華枝⁴, 寺田整司⁴, 原口俊⁵, 宮下哲典⁶, 池内健⁶, 長谷川成人⁷, 高木学⁸

1)きのこエスポアル病院精神科, 2)岡山大学医学部, 3)ピティエ・サルペトリエール病院神経病理, 4)慈圭病院精神科, 5)NHO 南岡山医療センター脳神経内科, 6)新潟大学脳研究所, 7)東京都医学総合研究所, 8)岡山大学学術研究院医歯薬学域精神神経病態学

【はじめに】初老期に相貌認知障害で発症し, 常同行動と左上下肢の筋強剛を呈し, 双方向性の意思疎通を経過中維持した pure argyrophilic grain disease (AGD) diffuse form の症例を呈示する。【経過】64 才時, そこにいる親族について「〇〇がいない」と何度も言うので周囲から病院受診を勧められた。68 才, 親戚を見て「誰?」と言う。近医受診。MMSE25 点。70 才, 毎日同じ店に行き同じ雑貨を買い, 近所の神社で落ち葉を集めて燃やす。警察が注意してもやめない。71 才, 初診。診察に協力的で勝手に立ち去ることはない。礼節は保たれ態度は AD 様。眼球運動制限なし, 左下肢に軽度の筋強剛。Babinski 徴候, 舌と四肢の筋萎縮なし。HDS-R21 点, MMSE22 点, 透過立方体模写正確, Boston Naming Test 全て正答, 有名人相貌認知は 7/7 人で既視感なし。カテゴリーは分かる。名前の語頭音効果なし。例えば巨人ファンだが長嶋茂雄の写真を見ても分からず, 答えを教えると「これ長嶋さんなの? え一分からんなあ」と言い, 相貌認知は障害されるが意味記憶は維持されていた。72 才, 左上下肢の筋強剛が強まり, 左手は自然な姿勢時でも把握傾向。軽度の性的逸脱あり。人が来ると足を出して転倒させようとする。デイのない日は国道の路側帯を周回。75 才, 易転倒性。76 才, 嚥下障害。77 才, 入院。80 才, 寝たきり。七夕の短冊に何か書くよう勧められ「すごくすごくいい男になりますように」と書いて笑わせる。相手の気持ちが分かっている交流感あり。FTLD で通常認められる強制凝視なし。81 才, 家族が面会に来ると涙を流す。誤嚥性肺炎で死亡。【画像】MRI (69 才時): 右優位の扁桃核と側頭葉の萎縮。側頭極にナイフの刃様萎縮を認めない。尾状核, 脳梁, 中脳被蓋に萎縮はない。【病理】固定前脳重 1,188g。外観で前頭葉にやや強調される萎縮。黒質の着色不良。Gallyas 染色で嗜銀顆粒を扁桃核, 海馬 CA1, 海馬支脚, 上・中・下側頭回, 中前頭回, 一次運動野, 下頭頂小葉, peristriate area, 尾状核, 被殻, 中脳水道周囲灰白質, 黒質, 橋核, 延髄被蓋部に認めた。Anti-4R tau 陽性, RD3 陰性。Saito stage III。GFA を前頭葉, 皮質下, 辺縁系に認めた。Braak stage IV, Thal phase 1, CERAD neuritic plaque score 0。新皮質に CAA あり。LATE-NC stage 2。Tufted astrocyte, astrocytic plaque, globular glial inclusion, FUS 病理, Lewy 小体なし。扁桃核, 淡蒼球内節, 黒質, 海馬 CA1 に高度の神経細胞脱落あり。上前頭回と眼窩面に小挫傷あり。タウウェスタンブロットで 64, 68, 37kDa のバンドを認めた。APOE3/3, MAPT の Ex10 の前 20bp、後 100bp までに (イントロン 10 内の +3, +16 位を含む) 病的バリエーションなし。【結語】AGD は相貌認知障害で発症し, 左右差のある運動障害を呈しうる。また, AGD は, 前頭側頭葉症状を呈す場合も, 対人関係において AD の様な心的な疎通感・交流感が維持されやすい特徴を有する可能性がある。

2. *CSF1R* 変異による ALSP 剖検例: 白質変性とミクログリア病理の特徴

新潟大学脳研究所脳疾患標本資源解析学分野

他田真理

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (ALSP) は、若年性認知症をきたす常染色体顕性遺伝性疾患である。組織学的には軸索スフェロイドの形成と色素性の貪食型細胞の出現を特徴とする。原因遺伝子 *CSF1R* は中枢神経系ではミクログリアに発現し、ミクログリアの分化や存続、機能に必須であるため、本疾患は一次性ミクログリア病に分類される。本演題では、疾患中期に死亡した ALSP 剖検例を提示し、ミクログリアの形態や分布の特徴を述べるとともに、組織像とこれまでの研究結果を踏まえて白質変性の機序を考察する。

【症例】 57 歳、男性。家系内に類症なし。

【現病歴】 53 歳時に物忘れが出現。パーキンソニズムや錐体路徴候を伴い運動障害が進行。頭部 MRI でびまん性の白質の萎縮と FLAIR 高信号、側脳室の拡大、脳梁の菲薄化を認め、脳梁菲薄化を伴う白質脳症と診断された。57 歳時、歩行不能となり死亡。

【組織所見】 脳重 1,280 g。前頭葉優位に白質の褐色調変化と萎縮を示し、側脳室の開大と脳梁の菲薄化を伴う。KB 染色では白質は斑状あるいはびまん性に淡明化し、U 線維は保たれていた。組織学的に白質では、髄鞘と軸索は同程度に脱落し、グリオースを伴う。中等度変性部位では軸索スフェロイドや色素性貪食型細胞が多数見られ、高度変性部位では乏しかった。Iba1 免疫染色では、軽度変性部位に活性型ミクログリアが集簇し、中等度変性部位には貪食型細胞が散在する傾向を認めるものの、その分布は白質変性の程度や範囲に必ずしも一致せず限定的であった。大脳皮質など非障害部位のミクログリアは通常よりも数が少なく、華奢な形態を呈した。

【遺伝子解析】 *CSF1R* c.2442+1G>T ヘテロ接合性変異あり。

【まとめ】 本例のミクログリアの形態変化や分布は本疾患に関連する特徴的所見と考えられた。これらの所見は、本疾患の病態にミクログリア機能不全が深く関与する可能性を示唆する。

3. 臨床的に原発性側索硬化症 (PLS), 大脳皮質基底核症候群 (CBS) が疑われた globular glial tauopathy (GGT). -GGT の臨床病理学的スペクトラム-

吉田真理¹⁾, 齋藤由扶子^{2,4)}, 饗場郁子²⁾, 櫻井圭太³⁾

1) 愛知医科大学加齢医科学研究所, 2) 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院脳神経内科, 3) 同放射線科, 4) 増子記念病院脳神経内科

【はじめに】GGT は 2013 年に Ahmed, Kovacs らにより疾患概念が提唱された 4 リピート tauopathy で, オリゴデンドログリアとアストロサイトの小球状封入体 (globular glial inclusion, GGI) の形態と病変分布から Type I から III に分類される. 臨床像は多彩で FTD, Pick 病, PSP, CBS, MND, PLS などを呈する. PLS/CBS の臨床像を呈した例を供覧し GGT の臨床病理学的スペクトラムを紹介する.

【症例】発症 74 歳, 死亡時 83 歳女性

【現病歴】右利き, 74 歳から右手の書字障害と, 階段の上りにくさを自覚, 76 歳時右手で箸を持てず歩行障害が進行したため ALS を疑われ H 病院脳神経内科を受診.

【初診時神経学的所見】仮面様顔貌, 会話は緩徐で言葉が出にくかった. 眼球運動と挺舌はほぼ正常, 舌萎縮なし. 右上肢は屈曲位, 自動運動がほとんどなく, 頸部固縮, ジストニアを認め書字は困難, 肢節運動失行を認めた. 両下肢は痙性と固縮, 右優位の軽度の筋力低下, 四肢腱反射亢進, Babinski 徴候右陽性を認めた. 筋萎縮や線維束性収縮なし. 感覚障害なし. 筋電図では右橈骨手根伸筋のみ陽性棘波. HDS-R 26/30, MMSE 25/30. MIBG 心筋シンチ H/M 比早期 3.1.

【経過】78 歳から四肢は屈曲拘縮で無動, 言語はあいさつのみで, 挺舌や眼球運動は従命不可. 強制泣きを認め, 80 歳嚥下障害のため経管栄養, 82 歳肺炎で死亡. 全経過 9 年. 頭部 MRI では中心前回を含めた前頭葉の左優位の萎縮, 皮質下白質の信号異常を認めた. 臨床的に PLS/CBS を疑った.

【病理所見】死後経過 2 時間 31 分. 未固定脳重 1090g. 肉眼的に左優位の両側中心前回, 前頭葉の高度萎縮, 脳室拡大を認めた. 脳幹は全体に萎縮, 黒質, 青斑核の褪色, 大脳脚の錐体路, 延髄錐体の萎縮を認めた. 組織学的に中心前回, 運動前野皮質の細胞脱落とグリオーシスを認め, 基底核では被殻, 尾状核, 淡蒼球の細胞脱落とグリオーシス, 黒質, 青斑核の細胞脱落, 大脳脚錐体路, 橋縦束, 延髄錐体の変性を認めた. 脊髄は両側錐体路変性, 前側索の萎縮, 淡明化を認め前角は萎縮しグリオーシスを認めたが運動ニューロンの脱落は軽微. AT8, RD4 免疫染色, G-B 鍍銀染色ではオリゴデンドログリア, アストロサイトに GGI を多数認めた. 皮質深層から皮髄境界, 皮質下白質, 錐体路は globular oligodendroglial inclusion の出現が多く, 脊髄前角細胞に多数のタウ陽性像がみられ GGT type III と診断した. 加齢性変化は, NFT Braak AT8 stage III, NIA-AA ADNC Not (A0B2C0), AGD Saito stage III, α -synuclein や TDP-43 の陽性像(-).

【考察】臨床的に PLS/CBS が疑われた全経過 9 年の 83 歳の症例で, 病理学的に GGT と診断した. 中心前回, 錐体路変性のアクセントが強く, 白質の萎縮が特徴的と考えられた. GGT の臨床病理学的スペクトラムは広いが, UMN 徴候や画像で中心前回や白質の変化を認める場合に GGT を鑑別疾患にあげることが診断に結びつく端緒となる可能性が示唆された.

4. AQP4 陽性視神経脊髄炎スペクトラム病の一例

川浪 文¹⁾, 村山繁雄^{2,3)}, 櫻井圭太⁴⁾ 長谷川一子¹⁾

- 1) 独立行政法人国立病院機構 相模原病院 脳神経内科, 2) 地方独立行政法人東京都健康
長寿医療センター 高齢者ブレインバンク, 3) 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附
属 子どもの心の分子制御機構研究センター ブレインバンク・バイオリソース部門,
4) 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 放射線科

【はじめに】視神経脊髄炎(NMOSD)は、重症の視神経と脊髄を中核とする中枢神経の自己免疫疾患である。NMOSD の約 8 割に AQP4 抗体陽性を示すことが報告され、2006 年の診断基準に組み込まれた。本邦で抗体測定が保険適応となったのは約 10 年前であり、経過は長期であることが多く、抗体陽性例の剖検報告例は少ないため、参考に供するため報告する。

【症例】死亡時 71 歳女性

【現病歴】30 歳時、右視神経炎を発症。その後、両側視神経炎を繰り返しステロイドパルス療法(IVMP)で加療された。37 歳、対麻痺と第 7 胸髄レベルの感覚障害が出現した。57 歳、認知機能障害、膀胱直腸障害が出現した。64 歳、家の中で迷子になるなど空間認知の低下が出現したが、一過性であった。69 歳、尿閉となった。70 歳、対麻痺と右上肢の知覚運動麻痺が出現した際、AQP4 抗体陽性と判明した。71 歳、意識障害、右ホルネル徴候、四肢麻痺を発症した。IVMP を行ったが、入院 5 日目、全身状態が悪化。腸管壊死の診断で、入院 6 日目に死亡した。死後 3 時間 38 分で剖検を行った。

【病理所見】脳重 960g。大脳の肉眼所見では、両側側脳室は拡大していた。視神経は褐色を呈し萎縮していた。脊髄は胸髄レベルで褐色の硬化巣を認めた。顕微鏡所見で、視神経の大部分で AQP4 発現を伴うアストログリアによる線維性グリオシスを認めた。軸索は消失しており、陳旧性非活動性病変と考えた。視神経の一部でミクログリアの活性化を伴い、AQP4 の消失がみられた。軸索は保たれており、急性活動性病変と考えた。脊髄は、頸髄～上部胸髄の前索、側索、後索および中心部にアストログリア、AQP4 の消失を認め、Schwanosis を伴っていた。一部にミエリン貪食を認めた。

【考察】本例は全経過 40 年を同一主治医がフォローした症例である。視神経および頸胸髄に、AQP4 免疫染色で消失を伴う病変を認め、AQP4 抗体陽性 NMOSD に矛盾しない病理所見と考えた。視神経は一般に慢性病変のため、AQP4 消失を認めないとされているが、本例の場合一部に AQP4 消失部位を認め、急性病変が併存していた点が特徴的であった。

脳病変については、画像所見を含め、現在さらに検討中である。

5. 長期経過 FTD の臨床症状を示した、びまん型嗜銀顆粒病の 1 例

前田健一郎¹, 釜江和恵², 別宮豪一¹, 森康治³, 樽谷愛里⁴, 長谷川成人⁴, 井上貴美子⁵, 望月秀樹⁵, 村山繁雄^{1,6,7}

1) 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座, 2) 公益財団法人浅香山病院 精神科, 3) 大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室, 4) 東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野, 5) 国立病院機構 大阪刀根山医療センター, 6) 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統合機構研究センター ブレインバンク・バイオリソース部門, 7) 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク

【背景】老年期に常同行動と脱抑制で発症して FTD と診断されるも典型的な画像所見を認めず、全経過 16 年で死亡したびまん型嗜銀顆粒病 (Argyrophilic grain disease: AGD) の 1 例を呈示する。【現病歴】右利き。病前性格は明るくおおらか。70 歳頃から、毎日同じスーパーに同じ時間に 2 回行く、昼食は毎日いなり寿司、甘いものをあただけ食べる、近所の家に勝手に上がる、葬式に赤い靴を履いて行くなどの行動異常が出現。73 歳時に前医初診。【初診時所見】診察時は多幸的で、病識は乏しく、立ち去り行動が頻回でへらへらした様子であった。眼球運動制限なし。病的反射なし。錐体外路症状なし。MMSE 20 点 (遅延再生-3)、線画呼称課題 76/90、線画指示課題 90/90。【経過】自宅での食行動異常、介護抵抗、興奮、暴力行為などがみられ、介護サービスの導入にも抵抗が強く、前医精神科で計 6 回の入院加療を行った。82 歳時、両上肢の筋強剛と小刻み歩行あり。84 歳時、自発性が急速に低下。口腔内に食物をため込みなかなか嚥下しない。86 歳時、嚥下障害が悪化し 7 回目の入院。両上下肢筋強剛あり、下顎反射+, Babinski 反射 -/+、把握反射 +/+、口尖らし反射+, 発語ほぼなし。誤嚥性肺炎を繰り返し、経過 16 年で死亡。【画像】MRI (73 歳時): 両側の側頭葉と扁桃核に萎縮あり。IMP-SPECT (73 歳時): 両側側頭葉内側に血流低下あり。CT (86 歳時): 両側の前頭葉・側頭葉・扁桃核・尾状核に萎縮あり。わずかに右優位。Knife-blade atrophy を認めない。中脳被蓋に萎縮はない。【病理】固定前脳重 1,142g。肉眼所見では中心前回より前方で脳溝が目立ち、側頭極は高度に萎縮し褐色調変化あり。黒質に軽度の脱色素変化あり。組織学的所見では、前頭葉皮質、側頭葉皮質、島皮質、扁桃核、淡蒼球、黒質などに神経細胞脱落を認め、特に側頭極で顕著。AT8 染色で RD4 陽性、RD3 陰性の嗜銀顆粒を扁桃核、海馬 CA1、移行嗅内野、第一・第二・第三側頭回、第二前頭回、中心前回、下頭頂小葉、傍視覚領、尾状核、被殻、淡蒼球、黒質、中脳水道周囲灰白質、橋被蓋、延髄被蓋に認めた。Globular fuzzy astrocyte を前頭葉、側頭葉、扁桃核に認めた。扁桃核、第二前頭回、側坐核、黒質の Gallyas 染色で嗜銀顆粒を確認した。Saito AGD stage III. Braak AT8 stage II, Thal phase 2, CERAD neuritic plaque score A. Lewy 小体を嗅球、迷走神経背側核に認めた。LATE-NC stage 2. FUS 病理なし。前頭葉皮質、扁桃核を用いた Tau46 Western Blot で 37, 64, 68kDa にバンドを認めた。同部位を用いたタウ免疫電顕では AGD 線維が多数観察された。MAPT 遺伝子解析で、既知の病原性バリエーションを認めず。【結語】臨床的に FTD を疑ったが、病理学的には AGD diffuse form であり、側頭極の強い変性が特徴的であった。AGD では顕著な前頭葉症状を呈し FTD に類似するが、FTD より経過が長く、経過に比して画像所見が軽い可能性がある。

6. 臨床診断がレビー小体型認知症だった、嗜銀顆粒病(古典型)の一例

青木華古¹, 原愛徒¹, 荒川晶¹, 松原 知康^{1,2}, 村山 繁雄^{1,3}, 齊藤 祐子¹

1) 東京都健康長寿医療センター 神経病理(高齢者ブレインバンク)

2) 広島大学病院 脳神経内科

3) 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どもの心の分子制御機構研究センター ブレインバンク・バイオリソース部門

【はじめに】73 歳時に軽度認知障害(MCI)で発症し, 2 年後に幻視とパーキンソニズムが出現, レビー小体型認知症(DLB)と診断された, 全経過 10 年の辺縁系嗜銀顆粒性疾患(AGD)の症例を報告する. 【経過】73 歳時, 財布や保険証などの探し物が増え, 鍵のかけ忘れが頻回となった. また, 自室の整理整頓ができず, 適切な服装が選べなくなった. 74 歳にはクレジットカードの解約手続きを翌日には忘れるようになり, 当院物忘れ外来を受診. HDS-R 26 点, MMSE 28 点で MCI であり, 髄液検査で総タウ, リン酸化タウ, Ab42 値は正常範囲内であった. 75 歳, 幕が見える, 絵から人が出てくる等の幻視が出現し, 診察時足のすくみや小刻み歩行も認めた. Dat Scan で両側基底核の軽度取り込み低下, MIBG 心筋シンチで washout rate 軽度亢進を認め, DLB 疑いとなった. リバスタチグミンを開始し, 幻視はなくなった. 78 歳頃から手のふるえを自覚し, 当院神経内科を紹介受診. 診察時振戦はなかったが, 寡動, 足のすくみ, 小刻み歩行があり, 誘発により左優位の上下肢固縮が認められた. DLB としてドパコール開始(200mg/日まで増量)したが, 寡動や歩行に改善はなかった. 以降, 認知機能障害や運動症状は進行なく経過した. 83 歳, 嚥下性肺炎で入院中に急変, 心停止で死亡. 【画像】頭部 MRI で 75 歳時と比較し, 82 歳時には側脳室下角の開大と扁桃体・迂回回の萎縮の軽度進行を認めた. VSRAD では関心領域内の左優位の萎縮の進行がみられた. 【病理】固定前脳重 1,350 g. 肉眼所見で嗅球の色調は保たれており, 黒質・青斑核の脱色素はない. 両側扁桃体と前方海馬の軽度萎縮が疑われる. 左凍結側, 右固定側. 組織学的には Gallyas 染色で嗜銀顆粒を左優位に扁桃核, 迂回回, 側頭極に認める. RD4 陽性, RD3 陰性. Saito stage 1.5/2.5. Ballooned neurons, Pretangles (PTs), Granular fuzzy astrocytes (GFAs)を扁桃体に認める. 黒質に少数の AT8 陽性, RD4 陽性の顆粒状構造物あり, PTs や GFA も認める. 抗チロシンハイドロキシラーゼ抗体で正常と比較し黒質と被殻で染色性の低下を認める. Braak Amyloid stage 0.5, Thal phase 1, CERAD neuritic plaque score 0, Amyloid Angiopathy stage 0. Braak NFT stage I/I, Braak AT8 stage I/I. LATE-NC stage 1. Tufted astrocyte や astrocytic plaque, globular glial inclusion, Lewy 小体はなし. 左扁桃体でのタウウェスタンブロットで 60, 64, 68, 37kDa のバンドを認める. タウ線維の電子顕微鏡観察では AGD 型である twisted ribbon-like filament を認める. 【考察】 α -synuclein 病理は認められず, その他の老年性変化は軽微であった. 生前のパーキンソニズムは, 中脳黒質への嗜銀顆粒病理の進展による黒質線条体系の機能障害が関与した可能性が示唆された. AGD 病変の強かった左を凍結側としたため生化学的解析は行いやすかったが, 組織染色で正確な病変の広がりを判断することが困難な症例であった.

7. 広範な大脳皮質変性とアミロイド沈着を呈した孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM2T 長期例

八木田薫¹、和田千鶴²、阿部エリカ²、黒瀬心¹、佐野輝典¹、石成隆寛³、後藤明輝³、北本哲之¹、高尾昌樹¹

1. 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
2. 国立病院機構 あきた病院 脳神経内科
3. 秋田大学医学部 器官病態学講座

【緒言】 MM2 視床型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD MM2T) の典型例では、内側視床および下オリーブ核において神経細胞脱落とグリオースがみられ、他の脳領域では比較的病変が軽度である。今回我々は、長期経過に伴い広範な皮質変性と異常プリオン (PrP^{Sc}) から成るアミロイド沈着を呈した sCJD MM2T 症例を経験したので報告する。

【症例】 45 歳時に認知障害、睡眠障害、運動失調、そしてパーキンソズムを呈した。脳血流 SPECT 検査では視床領域で低灌流が認められ、髄液の RT-QuIC 検査では PrP^{Sc} が増幅された。遺伝子検査ではコドン 129 メチオニンホモ接合の野生型 *PRNP* 遺伝子が同定され、sCJD MM2T と診断された。長期療養の後に 54 歳で誤嚥性肺炎により死亡し、病理解剖が実施された。

【神経病理】肉眼的には脳全体に高度の萎縮が観察された。組織学的には内側視床および下オリーブ核で神経細胞消失とグリオースが高度であった。大脳皮質および線条体の変性も高度であり、海綿状変化と PrP^{Sc} 沈着像がみられた。頭頂葉および後頭葉では好酸球性の球状構造が認められた。これら異常構造は免疫組織化学染色で PrP 陽性かつ、コンゴールレッド染色およびチオフラビン染色で陽性であった。

【結語】本症例は長期経過に伴い特徴的な大脳病変を示した貴重な sCJD MM2T である。