bvFTD を呈し Pick 病と CBD 病理が共存した死亡時 75 歳の一例

横田修[1、2]、岡本裕貴[3]、中平夏穂[4]、枝廣暁[1]、三木知子[5]、石津秀樹[6]、安田華枝[6]、原口俊[7]、宮下哲典[8]、池内健[8]、樽谷愛理[9]、長谷川成人[9]、髙木学[10]

1)きのこエスポアール病院精神科、2)岡山大学医学部、3)岡山県精神科医療センター精神科、4)岡山大学病院精神科神経科、5)岡山大学学術研究院医療開発領域精神科神経科、6)慈圭病院精神科、7)NHO 南岡山医療センター脳神経内科、8)新潟大学脳研究所、9)東京都医学総合研究所、10)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 bvFTD で発症し、Pick 病と大脳皮質基底核変性症（CBD）の両方のタウ病変、生化学的所見、超微形態的特徴が観察された一例を呈示する。
【経過】家族歴：なし。既往歴：小児麻痺。55 歳、遠方の知人宅に連絡なしに行く。なかなか帰らないため苦情。56 歳、母の葬儀中、近くの盆踊りの音楽が聞こえてきた時に小さく踊り、歌を歌う。隣人の弁当まで食べる。障子の開閉の反復。階段を上がる時に数を数える。発語は流暢。尿失禁出現。58 歳、当院初診。眼球運動制限なし、筋強剛・振戦なし、腱反射は上下肢とも+/+、I-II ring、I-III-IV ring、鳩の手、上肢交差の模倣は正常。MMSE 20 点、HDS-R 19 点。CT で前頭側頭葉に高度萎縮あり、FTD と診断。専門グループホーム入居。65 歳、PTR -/++、足関節間代 -/-、Babinski 徴候 -/-。66 歳、Babinski 徴候 -/+。69 歳、話し声や人の接近でミオクローヌスが出現する事あり。歩行不能。70 歳、嚥下障害、入院。72 歳、PEG 造設。75 歳、胆嚢炎を反復し死亡。全経過 20 年。死後 2.5 時間で剖検。
【画像】61 歳時頭部 CT：やや右側優位でナイフの刃様萎縮を伴う前頭側頭葉萎縮。右頭頂葉も萎縮。尾状核は凹まない。脳梁に明らかな萎縮を認めない。
【病理】（肉眼所見）脳重 913g。前頭側頭葉の極と辺縁系の高度萎縮、黒質の高度脱色素。（光顕所見）高度の神経細胞脱落を前頭側頭皮質、線条体、辺縁系、黒質に認めた。多数の RD3 陽性 Pick 小体が前頭側頭葉皮質、辺縁系、線条体、ルイ体、視床、青斑核、橋核、迷走神経背側核、小脳歯状核に認められた。その殆どが Gallyas 陰性、anti-4R tau 陰性であった。RD3 陽性 ramified astrocyte も側頭皮質に認められた。この Pick 病病理に重畳して、Gallyas 陽性 anti-4R tau 陽性の多数の thread を上側頭回皮質と白質に認めた。下頭頂小葉と上前頭回の白質には AT8 陽性 Gallyas 陰性の多数の thread を認めた。更に AT8 陽性、または anti-4R tau 陽性の astrocytic plaque を上側頭回と下頭頂小葉に認めた。下頭頂小葉には AT8 陽性の ballooned neuron も少数認めた。（遺伝子解析）全エクソーム解析で *MAPT* に既知の病的変異なし（イントロン 10 の+3 位、及び+16 位を含む）。（タウウェスタンブロット）T46 では Pick の 39、34 kDa バンドを上前頭回、上側頭回、尾状核に認め、加えて上側頭回には CBD の 43、22 kDa バンドも認めた。CBD の 37 kDa doublet は Pick の 39 kDa バンドにより観察困難であった。そこで anti-4R tau と pS262/pT263 を用いたブロットを行ったところ、上側頭回でのみ CBD の 43、37 kDa doublet、および 22 kDa バンドを認めた。（Tau C 免疫電顕）Pick の wide straight および narrow straight filament を上前頭回と上側頭回に、CBD filament 様の twisted filament を上側頭回に認めた。尾状核では Pick の narrow および wide straight filament のみを認めた。
【結語】本例は、我々の知る限り Pick 病と CBD の共存を病理学的、生化学的、超微形態的に確認した最初の症例である。現在、cryo-EM でタウフィラメント構造を解析中である。本例は CBD の皮質病変が稀に上側頭回から始まる可能性も示唆しており、類似例を Ikeda らが報告している［Ikeda K. *Acta Neuropathol* 1996;92:534］。

HEXA c.571-1G>T 遺伝子変異を有するテイ・サックス病の剖検例

八木田薫[1]、新井麻子[2]、中山雄二[3]、市川貴一[1]、関口和正[1]、佐藤亮太[4]、佐野輝典[1]、髙尾昌樹[1]

1. 国立精神・神経医療研究センター病院　臨床検査部
2. 戸田中央総合病院　小児科
3. 慶應義塾大学医学部　病理学講座
4. 山口大学医学部附属病院 脳神経内科 助教

【導入】テイ・サックス病（Tay-Sachs disease: TSD）は、ヘキソサミニダーゼ A（*HEXA*）遺伝子の変異に起因する、致死性の遺伝性疾患である。HEXA の欠損または機能不全により、TSD 患者の中枢神経系には GM2 ガングリオシドが蓄積する。TSD の臨床経過は比較的均一であるが、*HEXA* 遺伝子変異は民族集団によって大きく異なる。日本人で最も頻度の高い *HEXA* 遺伝子変異である c.571-1G>T を有する TSD 女性患者の剖検例を報告する。【症例】患者は生後 8 ヶ月にハイハイができず小児科を受診した。体格は正常範囲で明らかな皮疹や肝脾腫は認めなかった。神経学には、下肢筋緊張の軽度亢進および音刺激に対するして驚愕反応がみられた。眼底検査で cherry-red spot を認め白血球中の HEXA 活性は 18.1 nmol/mg P/hr と著明に低下していた（基準値：251.1～607.4 nmol/mg P/hr）。遺伝子解析により、*HEXA* 遺伝子のホモ接合性変異（c.571-1G>T）が確認され、TSD と診断された。その後、発達の退行とけいれん発作が出現した。1 歳 10 ヶ月時に誤嚥性肺炎を発症し胃瘻増設となった。5 歳 11 ヶ月で誤嚥性肺炎により死亡し病理解剖が行なわれた。【神経病理】脳重量は 1256g であった。肉眼所見では、大脳全体に高度な萎縮が認められた。冠状断では、大脳皮質の菲薄化と白質の液状化が確認された。小脳および脳幹全体に高度な萎縮が認められた。光顕所見では中枢神経全体に高度の神経脱落とグリオーシスがみられた。脊髄前角，舌下神経核、青斑核および動眼神経核に豊富な貯留物を含み球形ないし洋梨形に変形した神経細胞を認めた。小脳では、顆粒細胞層およびプルキンエ細胞層において著明な神経細胞脱落がみられた。大脳皮質では後頭・頭頂葉優位に高度の神経細胞脱落を認め、皮質層構造を同定できなかった。前頭・側頭葉の一部に軸索丘部に蓄積物が集簇(meganeurite)した異常神経細胞が観察された。【結語】遺伝子変異が特定された TSD の剖検例の報告は希少である。本症例は TSD の分子遺伝学と臨床病理の関連を解明する上で貴重な知見を提供することが期待される。

左右大脳半球に交互性腫脹を呈し、ラスムッセン脳炎が疑われた長期経過剖検例

松平敬史[1]、八木宣泰[2]、高嶋博嗣[1]、川口典彦[1]、寺田達弘[1]、杉浦明[1]、小西高志[2]、小尾智一[1]、村山繁雄[3]
1: NHO 静岡てんかん・神経医療センター 脳神経内科
2: 静岡赤十字病院　脳神経内科
3: 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

症例： 死亡時 88 歳、女性
【臨床経過】　家族歴に遺伝性疾患はなく、既往歴は 16 歳時の虫垂炎手術が行われた。
57 歳： 約 10 分持続する左半身の異常感覚で発症し、その後、左右上下肢の異常感覚・感覚鈍麻・不全麻痺、構音障害、左同名性視覚症状など多彩な発作性神経症状を反復した。発作は一過性で、MRI に明らかな異常は認めなかった。
70 歳頃: 左上下肢の舞踏運動様不随意運動を認め、歩行障害などの機能障害を残存。
73 歳: 意識障害、左同名半盲、左不全片麻痺、右半身の不随意運動、痙攣重積を繰り返した。MRI で右大脳半球の腫脹・高信号域の拡大、脳波で右半球の持続性律動性デルタ活動を認めたことからラスムッセン脳炎（RE）が疑われ、右前頭葉脳生検を施行。病理学的に「神経細胞脱落，グリオーシス，小血管周囲の T 細胞の浸潤，ミクログリアの活性化が特徴的」と RE を示唆する所見を認めた。脳生検直後の MRI では両側大脳半球皮髄境界にリボン状 DWI 高信号を一過性に認めたが、その後は消失した。以後、左半球にも活動性病変を認め、免疫療法にもかかわらず神経症状は緩徐に進行した。
76 歳: 寝たきり・胃瘻造設後に当院へ転院し、MRI で左大脳半球腫脹（正中偏位を伴う）と SPECT で同部位の高灌流を認めた。、免疫療法により画像上の改善を認めた。
78 歳: 右半球病変が再燃し、免疫療法により改善したが、数か月後に再燃し追加治療を要した。その後の経時的な MRI では半球性腫脹は認められず、全身状態も安定していた。
88 歳: 尿路感染症を契機に死亡し、同日に頭部剖検を施行した。

【神経病理所見】

生検所見の追加切り染色で、炎症所見は確認できなかった。

慢性広播性破壊性脳炎の像で、大脳白質が広汎に障害され、基底核、視床、黒質が強く侵され、大脳皮質とそこから投射される軸索は、比較的保たれる傾向を示す。橋に一箇所顕微鏡的脱髄巣を認める。

【考察と問題点】

病理学的に RE の診断として矛盾がない所見かが問題となる。臨床的に RE としては、成人発症、急性時期に続き、長期間は緩徐な進行を認めた点、両側半球の交互性腫脹などは非典型的な経過と考えられた。生検時の病理所見はオリジナルな標本が失われているが、15 年後の剖検病理所見では炎症所見が確認された。

新潟大学ひと脳研究資源イニシアチブ推進センター （ChBRI シブリ）のご紹介

1） 新潟大学脳研究所病理学分野
2） 新潟大学ひと脳研究資源イニシアチブ推進センター ChBRI
他田真理[1, 2)]・柿田明美[1, 2)]

新潟大学脳研究所病理学分野では、神経・精神疾患の剖検脳や、脳腫瘍・てんかん外科の手術検体を対象に、神経病理診断ならびに脳組織の研究資源としての保管・活用に取り組んでいます。また、神経病理学を広く知っていただくための活動も長年続けています。その一つとして、脳研究所の他分野と協力して開催している「新潟神経学脳研セミナー」は今年で第 56 回を迎えます。講演に加えて、若手医師や学生の皆さんに神経病理カンファレンス（NPC）やブレインカッティングを体験していただく機会も設けています。

本日は、病理学分野における日頃の診断・研究・教育活動と脳研セミナーについてご紹介します。あわせて、新施設「“脳といのち”のイノベーションハブ（BIH)」内に開設され、2026 年 4 月に活動を開始した「ひと脳研究資源イニシアチブ推進センター（ChBRI：シブリ)」をご案内します。新たに整備されたフリーザー室やブレインカッティングルーム、デジタル病理・症例情報管理システムなどを取り上げながら、ひと脳リソースを活用した研究や共同研究の今後についてお話しします。

新潟大学脳研究所 https://www.bri.niigata-u.ac.jp
新潟大学脳研究所病理学分野 https://pathology-bri-niigata-u.jp

Joubert 症候群を基礎疾患とし敗血症性ショックで死亡した 16 歳男児の 1 剖検例

宮原弘明[1)]、鈴木基正[2)]、赤木明生[1)]、陸雄一[1)]、岩崎靖[1)]
1) 愛知医科大学加齢医科学研究所　神経病理研究部門
2) あいち小児保健医療総合センター　小児神経科

【臨床経過】
16 歳男性。家族歴なし。胎児期に水頭症・脳瘤を指摘され、在胎 38 週 0 日に近医にて帝王切開出生(3195g、Apgar 4/5)。新生児期より無呼吸・頻呼吸を反復し、日齢 6 にオンマイヤリザーバー、日齢 49 に VP シャントを施行。脳室拡大の軽減とともに小脳虫部低形成が明らかとなり JS と診断された。生後 9 か月時に脳瘤修復術、10~13 か月時に内視鏡的嚢胞開窓術・嚢胞腹腔シャント術を施行。重度知的障害、座位不能の運動障害、無呼吸・多呼吸、焦点てんかん、摂食嚥下障害、眼球コロボーマを認めた。10 歳時に施行された AHI1、CEP290、NPHP1 遺伝子検査は陰性であった。X 日夕方より発熱・気道分泌物増加が出現し、X+1 日に活気不良、SpO2 低下、頻脈、末梢循環不全を認め敗血症性ショックの診断で入院となった。FilmArray 呼吸器パネルでヒトメタニューモウイルス陽性、血液・髄液培養は陰性であった。急性肝障害、急性腎障害、膵酵素上昇を来し、血漿交換・持続的血液濾過透析等の集学的治療を行うも改善なく、X+27 日に死亡した。

【画像所見】
新生児期頭部 CT では著明な脳室拡大と trapped 4th ventricle 様の嚢胞状構造を認め、10 歳時頭部 MRI では小脳虫部欠損による molar tooth sign に類似する所見、脳室拡大、透明中隔欠損を認めた。入院時頭部 CT では脳瘤切除術後の頭蓋骨欠損を確認したが、急性の脳浮腫や出血は目立たなかった。胸部 CT では両側浸潤影、腹部 CT では肝腫大を認めた。

【病理所見】
脳重量 1200g。小脳虫部は完全に欠損し U 字型を呈し、小脳歯状核は細かく断裂し敷石状配列を示した。延髄下オリーブ核はリボン構造を欠きこん棒状で、体長 13cm 相当の成熟度であった。中脳水道は完全に閉塞し第 3・4 脳室が拡大、脳室壁は線維性肥厚とグリア結節を伴い、透明中隔は欠損していた。後頭葉は白質優位に容積減少しグリア瘢痕を伴い、脳瘤切除・シャント術後変化と考えられた。小脳皮質の folia 形成やプルキンエ細胞に明らかな異常は認めなかった。一般臓器病理では敗血症性ショックに矛盾しない病理所見に加え、脾臓の血球貪食像、副腎壊死を認めた。遺伝子解析では TMEM237 にフレームシフト変異(p.Asn201LysfsTer2)とナンセンス変異(p.Arg109*)の複合ヘテロ接合性変異を認め、いずれも ACMG ガイドラインで Likely pathogenic と判定され、Joubert 症候群 14 型(TMEM237 関連)との関連が示唆された。

【考察】
本例は小脳虫部無形成、下オリーブ核の成熟障害、中脳水道閉塞による水頭症など JS に矛盾しない神経病理所見を呈し、TMEM237 遺伝子の病的意義変異により分子診断的にも裏付けられた。一方、後頭部脳瘤の合併は Meckel-Gruber 症候群など他の繊毛病でもみられる所見であり、Joubert 症候群関連疾患群(JSRD)のスペクトラム内での表現型の重なりを反映している可能性がある。新生児期に特徴的であった無呼吸・頻呼吸と、下オリーブ核・小脳歯状核の形成異常との関連についても剖検所見に基づき検討し得た点は本例の意義といえる。

進行性核上性麻痺が疑われた前頭側頭葉変性症(FTLD-TDP)の一剖検例

中田聡子[1、2]，石田千穂[3]，駒井清暢[3]，中西恵美[4]，疋島貞雄[3]，朝川美和子[3]，本崎裕子[3]，長谷川成人[5]

1)国立病院機構金沢医療センター　病理診断科、2)国立病院機構医王病院　北陸脳神経筋疾患センター　研究検査科、3)同　脳神経内科、4)金沢医科大学　脳神経内科、5)東京都医学総合研究所　脳・神経科学研究分野

症例：死亡時 76 歳男性。姪に多系統萎縮症。59 歳(X 年)から緩徐進行性の構音障害、歩行不安定で発症、X+6 年に脊髄小脳変性症と診断された。X+9 年から認知機能低下、X+14 年嚥下障害、右優位筋緊張亢進、注意保持・注視保持困難があり胃瘻を造設、次いで反応遅延、眼球運動障害が加わり、X+17 年誤嚥性肺炎悪化で永眠された。臨床診断は進行性核上性麻痺(PSP)。全経過 17 年。

神経病理所見：脳重は 1080g、前頭側頭葉と小脳脳幹の中等度萎縮、大脳白質量減少、黒質の高度脱色素、淡蒼球と視床下核の褐色変化、橋底部萎縮、小脳歯状核の褐色変化を認めた。組織学的には、神経細胞脱落とグリオーシスは視床下核と黒質で高度、下オリーブ核、小脳プルキンエ細胞、歯状核、扁桃核、淡蒼球、中脳被蓋で中等度、大脳皮質（前頭葉優位）、線状体、脊髄前角で軽度みられた。小脳白質、橋皮質脊髄路、延髄錐体、脊髄前･側索に変性がみられた。リン酸化 TDP-43 陽性構造物は前頭側頭葉、線状体、扁桃核、CA1、淡蒼球、視床、視床下核、海馬歯状回、黒質、縫線核、下オリーブ核、脊髄前角でみられた。タウ病理については嗜銀顆粒病(AGD, Saito stage Ⅱ)、Alzheimer 病病理変化(NIA-AA ABC score A1, B2, C0、Low)の他に 4>3 repeat の神経原線維変化、pretangles が扁桃核、被殻腹側内側、視床下部、乳頭体に多く、島回、青斑核、中脳被蓋、黒質、視床下核などに少数みとめられ、少数の tufted あるいは granular fuzzy astrocyte 様の陽性所見が扁桃核、被殻、中脳被蓋にみられた。αシヌクレイン病理、1C2 陽性構造物はみられなかった。Immunoblotting ではタウは AD＋CBD/AGD 型、TDP-43 は type A。

考察および問題点：病理学的に FTLD-TDP、AGD, AD 病理の他に 4 repeat 優位 tauopathy がみられるが、その解釈についてご意見を伺いたい。

ALS の臨床診断で、亜急性意識変容から外傷性血胸をきたし死亡した、SBMA short expansion 剖検例

竹内亮子 1、野呂佳史 1、田島和江 1、柴山秀博 1、園生雅弘 2、明石敏昭 3、成瀬紘也 4、村山繁雄 5、安藤哲朗 1

1)亀田総合病院脳神経内科、2)帝京大学脳神経内科、3)東京大学医学系大学院脳神経内科、4)東京都健康長寿医療センター放射線科、5)同高齢者ブレインバンク

【症例】死亡時 78 歳男性。元消化器外科医。糖尿病、高血圧、脂肪肝、脳梗塞、S 状結腸癌の既往あり。40 歳頃には手の震えを認めていたと元同僚医師より証言あり。50 代前半までにエコー専門医に転向し 59 歳で退職。妻が筋萎縮性側索硬化症(ALS)で死亡後、独居で ADL 自立していたが、60 代に山の斜面で転倒、70 代前半に階段からの転落あり。73 歳より左優位に上肢挙上困難となり、75 歳時より両手の脱力感、歩行時の膝折れを自覚した。77 歳時に当科初診し、舌および胸部背部の線維束性収縮、上肢優位、近位筋優位の筋力低下、四肢腱反射消失を認め、Gold Coast 基準を満たし ALS と診断された。5 カ月後、意識障害を伴う全身痙攣を認め、リルゾールをコーヒーに入れる等の異常行動がみられた。3 日後に痙攣は頓挫したが、会話困難で徘徊や転倒を繰り返した。4 日後に JCS100、外傷性血胸の状態で発見され当科入院となった。右への眼球共同偏倚を伴う右半身の痙攣が頻発し、てんかん重積状態であった。全身状態の回復なく入院 7 日目に死亡した。後に、甥(姉の次男)が 52 歳時に球脊髄性筋萎縮症(SBMA)と診断されていたことが判明し、剖検後の凍結脳検体を用 Z た遺伝子解析の結果、アンドロゲン受容体遺伝子の CAG リピート数は 40 リピート(≧38)に延長を認め SBMA と診断された。

【病理所見】肉眼的に舌、横隔膜、腸腰筋は保持されていた。脳重は 1400g、中心前回を含む大脳に萎縮を認めなかった。脊髄前根の選択的萎縮を認めた。後根神経節は保たれていた。組織学的に脊髄前角細胞の脱落と残存する神経細胞の萎縮を認め、舌下神経核、顔面神経核では軽度の神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。脊髄前角細胞および舌下神経核の神経細胞に 1c2 免疫染色陽性の核内封入体を少数認めた。中心前回に変性を認めず、錐体路の髄鞘染色性は保持されていた。両側海馬で歯状回分子層の粗鬆化を認めたが、炎症細胞浸潤は認めなかった。

【考察】神経学的に上位運動ニューロン障害を認めなかったが、Gold Coast 基準を満たし臨床的に進行性筋萎縮症タイプの ALS と診断された。死後になり、遅くとも 40 歳頃からの手の震えを認めていたこと、SBMA の家族歴を有することが判明し、遺伝子解析より SBMA と確定診断された。配偶者が ALS であった経験から、本例自身も同疾患であると自己診断していたことも、正確な病歴聴取を妨げた一因と考えられた。脊髄前角の変性は神経細胞の貪食像などを伴わず、慢性経過が示唆された点は ALS と異なっていた。両側海馬病変は、てんかん重積の結果というより原因ではないかと思われ、全身病理で原発不明小細胞癌リンパ節転移があり傍腫瘍症候群の可能性も考えたが、皆様のご意見をお伺いしたい。