

症 例

両上肢の脱力から徐々に強い四肢の筋力低下を示し、全経過 8 カ月で亡くなった症例
(筋萎縮性側索硬化症の 1 例) : CPC 解説 (第 17 回 CPC、2014 年 11 月 19 日)

笹生 俊一¹⁾, 藤原 裕大²⁾, 桂 永行³⁾, 山形宗久³⁾

八戸赤十字病院, 1) 病理診断科, 2) 初期研修医, 3) 神経内科

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, TDP-43 陽性, ユビキチン陽性封入体, Bunina 小体, Tau 蛋白

I. はじめに

筋萎縮性側索硬化症は、運動ニューロンの変性が起きて筋肉の萎縮と筋力低下をきたす疾患で、呼吸筋の麻痺を起こす疾患である。近年、TDP-43 陽性封入体が筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症の発症に関与することが明らかになり、これらに関する知見が多数報告されるようになった¹⁾。今回、比較的経過が短く、TDP-43 陽性封入体を認める筋萎縮性側索硬化症の症例を経験し、CPC として検討する機会を得た。

II. 症 例

症 例 74 歳, 女性

主 訴 両上肢の脱力

既往歴 幼少時より右眼の障害あり

54 歳, 卵巣嚢腫手術

71 歳, 左白内障手術

現病歴

平成 22 年 4 月上旬より両上肢の四肢の脱力を自覚し、その後四肢の脱力が徐々に進行したため、同年 7 月精査目的に当院神経内科に入院した。

入院時現症 (図 1)

- ・ 一般身体所見 呼吸数 12 回 / 分
- ・ 神経学的所見

意識レベル : 長谷川式認知症スケール改訂

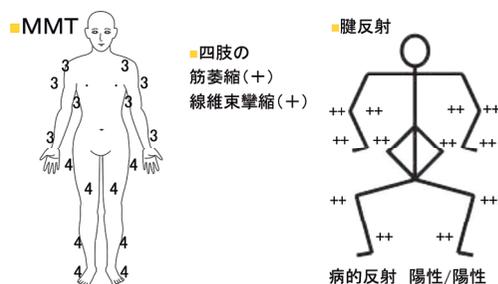


図 1 : 入院時現症

版 20/30 点で、認知症ありと考えられた。

脳神経系所見 : 右眼は光覚弁を認めるのみであった。

構音障害および嚥下障害なし。

舌の萎縮および線維束攣縮なし

感覚系所見 : 異常所見なし

- ・ 運動系所見 : 上肢の MMT は 3 点, 下肢は 4 点で、四肢筋力低下と線維束萎縮を認めた。腱反射は四肢で亢進しており、病的反射は陽性であった。感覚障害はなかった。

これらの症状は、発症から約 3 カ月で急激に進行した。

以上から、鑑別疾患として、運動ニューロン疾患、末梢神経障害、神経筋接合部疾患、脳脊髄疾患、筋疾患、内分泌疾患があげられた。

これらを踏まえて検査を進めた。

血液検査

WBC	6900 / μ l	BUN	17.2 mg/dl
Neutro	71.2 %	CRE	0.66 mg/dl
Lympho	24.0 %	Na	143 mEq/l
Eosino	0.9 %	K	3.8 mEq/l
Mono	3.6 %	Cl	104 mEq/l
Hb	14.7 g/dl	AST	24 U/l
Plt	18.2万 / μ l	ALT	17 U/l
CRP	0.02 mg/dl	LDH	260 U/l
TC	228	CK	45 U/l
HDL	54	γ GT	14 U/l
LDL	145	BS	102 mg/dl
TG	168	HbA1c(NGSP)	5.6 %

髄液検査

初圧	130 mmHg
細胞数	1/3 μ l (単核球1)
蛋白	47.7 mg/dl
糖	63 mg/dl

血液ガス

Room air	
pH	7.440
PCO2	39.9
PO2	83.2
HCO3-	26.5
BE	2.7

血液検査では明らかな異常を認めなかった。血液ガスで、PaCO2の上昇は認めなかった。

頭部および頸部MRI検査では(図2, 3), 軽度脳実質の萎縮を認めるものの他に明らかな異常は認められなかった。

神経電動速度検査では(図4), 図の下が正常, 上が電動速度を示す。運動・感覚神経共に異常は認めなかったが, F波の消失を認めた。F波の所見は, 手から脊髄のほうに刺激を与えて帰ってくる波を見ているので, 正常例では帰っ

表1: 血液検査

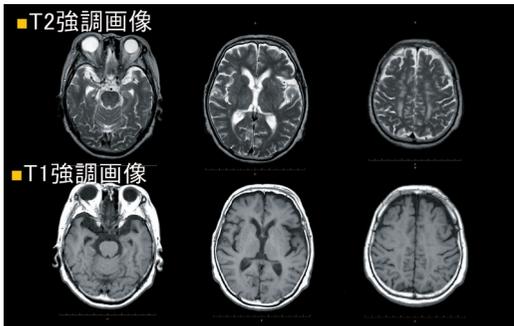


図2: 頭部MRI

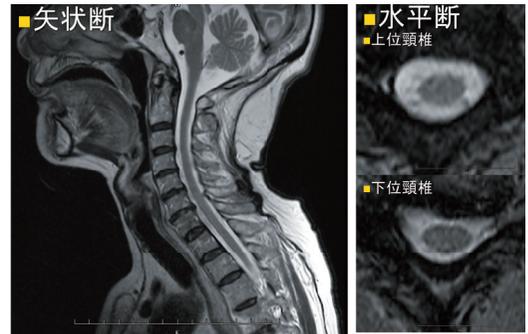
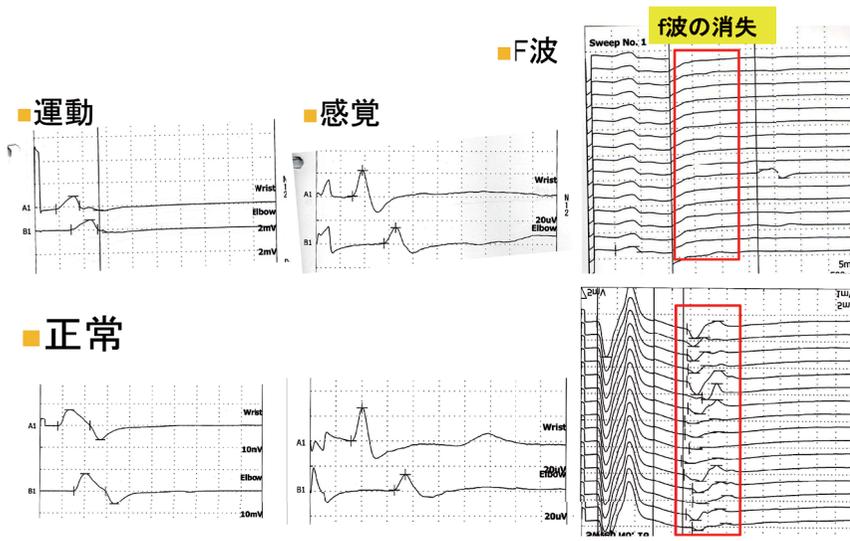


図3: 頸部T2強調画像



正中神経の神経伝導速度

図4: 神経伝導速度検査



上腕二頭筋で測定。Giant spike を認める。

神経原性変化

図5：筋電図検査

てくる波が描出されるが、本症例では描出されなかった。これにより脊髄前角細胞に障害があることが疑われた。

針筋電図検査（図5）：上の本症例の針筋電図では Giant spike が認められ、神経原性変化と考えられた。

以上をまとめると、上位・下位運動ニューロン障害を認めたが、感覚障害はなく、血液画像検査で異常はみられなかった。神経伝導速度検査で脊髄前核細胞の障害、針筋電図で神経原性変化が示された。これらから、筋萎縮性側索硬化症と診断した。

その後の経過：同年8月退院して自宅療養が困難なため施設へ入所した。人工呼吸器や胃瘻などは希望されなかった。徐々に呼吸苦、構音障害・嚥下障害が出現し、進行し、同年12月28日永眠され、病理解剖を施行した。

臨床的問題点

筋萎縮性側索硬化症としては経過が短い例であるために筋萎縮性側索硬化症を病理学的に確認したい。

Ⅲ. 病理解剖所見

身長152 cm、体重52 Kgで、羸瘦はないが、四肢、特に下肢が細く、両手母指球筋が萎縮し

て手掌が扁平となっていた（図6）。

筋肉は、腓腹筋、上腕筋、腸腰筋、手の筋肉を検索した。いずれにも軽度から高度の群萎縮が認められた（図7）。

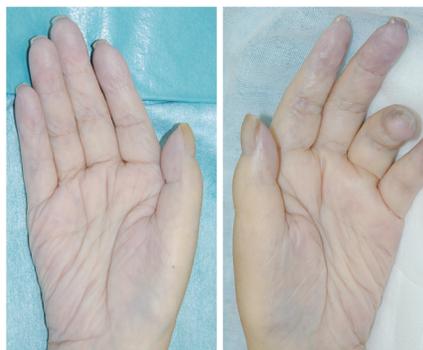


図6：手掌。筋肉の萎縮

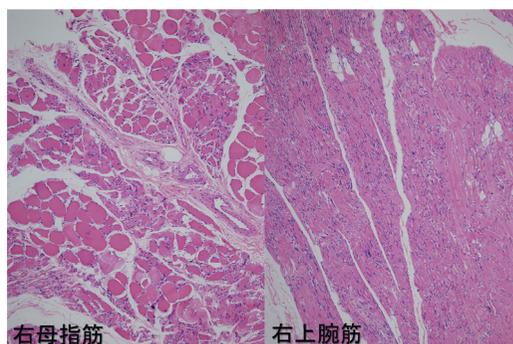


図7：筋肉群集萎縮

大脳は 1,165 g で、年齢相応に軽度萎縮していた。脊髄にも軽度の萎縮を認めた。内臓諸臓器には有意の変化はみられなかった。

組織学的所見：大脳では、HE 染色および髄鞘染色（クリューバー・パレラ染色）では有意の変化はみられなかった。

延髄および脊髄（図 8-11）：HE 染色および髄鞘染色で、前角の面積がやや小さくなっており、前角神経細胞の減少がみられ、認められる神経細胞の一部に変性像および Bunina 小体（図 12）を認めた。側索では脱髄ははっきりしなかつ

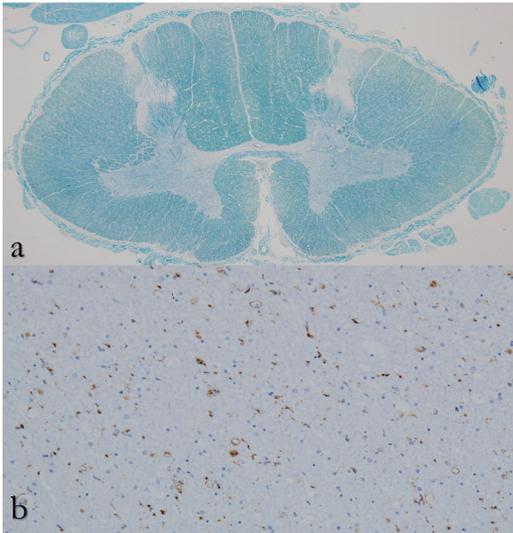


図 8：a: 頸髄前角の軽度縮小, b: 腰髄側索内 CD68 陽性細胞増加, x10



図 9：延髄。CD68 免疫染色。錐体路（矢印）に CD68 陽性細胞増加, x10

たが、CD68 の免疫染色で CD68 陽性細胞が側索に限局して増加していた。TDP-43 の免疫染色で、前角内神経細胞中に TDP-43 陽性細胞が多数みられた（図 13）。この TDP-43 は、大脳で、海馬に多数の陽性細胞がみられ、中心前回でも陽性細胞が散見された（図 14）。TDP-43 はその他の部位では陽性細胞はみられなかった。Tau 蛋白の免疫染色では、頭頂葉のグリアの一部、レンズ核で一部の神経細胞とグリア細胞に陽性を見、海馬の神経細胞およびグリアの多数が陽性であった（図 15）。メセナミン銀染色で、老人斑が多数みられ、アミロイド β 蛋白質の免疫染色で、陽性部が頭頂葉で少数、海馬で多数認められた（図 16）。

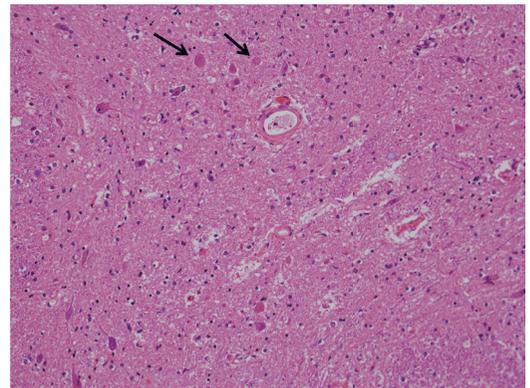


図 10：腰髄前角、矢印：変性神経細胞、HE 染色、x20

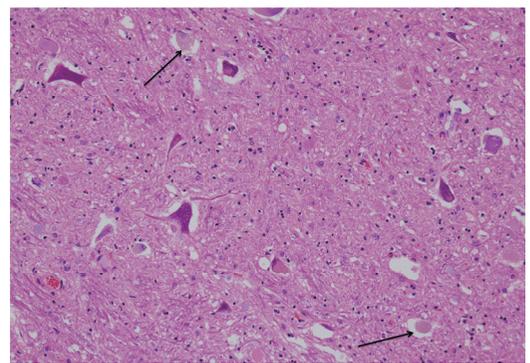


図 11：腰髄前角：神経細胞減少。矢印：変性神経細胞、HE 染色。x20

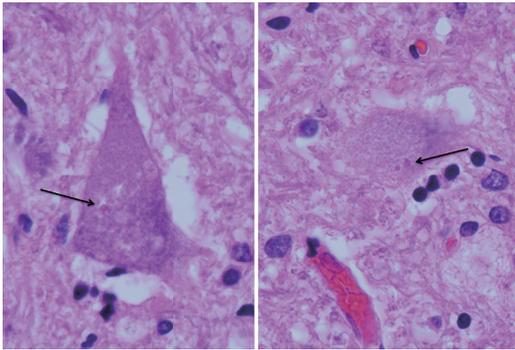


図12：腰髄神経細胞。Bunina小体（矢印）、x100

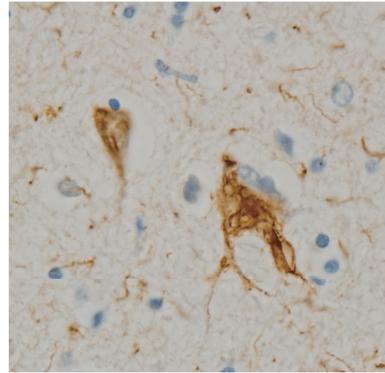


図15：Tau免疫染色。神経細胞の細胞質が陽性。海馬 x100

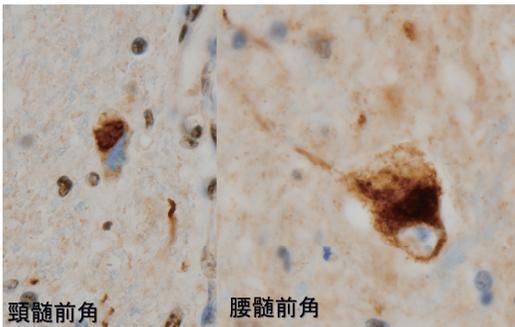


図13：TDP-43免疫染色：神経細胞の細胞質が陽性、x100

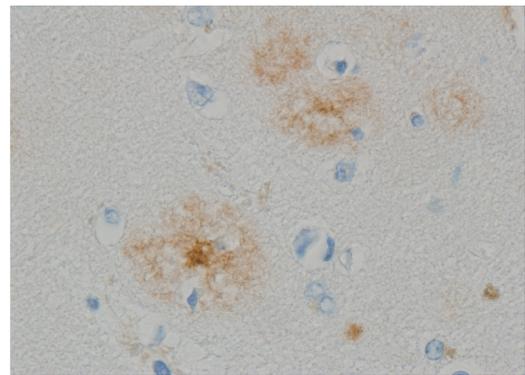


図16：アミロイドβ免疫染色, x100

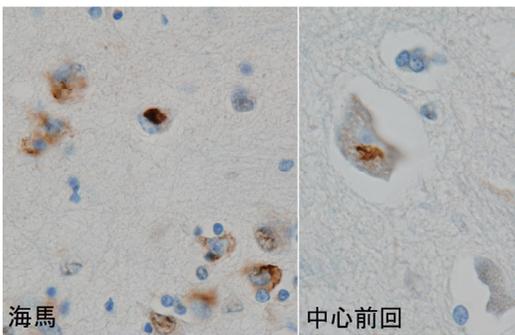


図14：神経細胞、グリア細胞がTDP-43免疫染色陽性

その他の臓器：諸臓器の萎縮をみる他、有意の変化はみられなかった。

病理診断：以上の脳、脊髄の所見から本例は筋萎縮性側索硬化症と診断した。

Ⅳ．考 察

筋萎縮性側索硬化症は年間に10万人あたり1から3例の発生があるといわれ、65歳または70歳以前では女性より男性に多く発症し、90%が特発性である。臨床的特徴は、上下運動ニューロンの症状、症候群である²⁾。病理学的に、筋萎縮性側索硬化症は上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの両方の変性であり、そのた

め脊髄前角, 脳幹, 運動野の運動ニューロンの脱落をみ, 錐体路の淡明化をみる³⁾. 神経病理学的に, 病的封入体が上下運動ニューロンと glia 内に存在することが特徴的である. この病的封入体とは, Bunina 小体とユビキチン陽性封入体, TDP-43 陽性封入体である²⁾. 本例でも, 以下のように, これらの存在を確認でき, 筋萎縮性側索硬化症で矛盾がないと診断した. しかし, 臨床経過の短かった原因を示す確証を得ることはできなかった.

本例は, 筋萎縮性側索硬化症としては臨床経過の短い例であった. そのため, 組織学的に H.E. 染色標本で脊髄側索に脱髄像を確認できなかったが, CD68 の免疫染色で CD68 陽性のマクロファージが脊髄側索内に多数認められた. このことによりこの部の髄鞘の変性, 壊死の存在が推測できた. さらに, 脊髄前角の神経細胞減少および残存する神経細胞に神経細胞の変性像を見, 上記の筋萎縮性側索硬化症に特徴的と言われる神経細胞内に大きさ 2~5 μ m で, 好酸性封入体である Bunina 小体を認めた. Bunina 小体は, 好酸性の細胞内封入体で, 筋萎縮性側索硬化症の残存する脊髄前角細胞内にみられ, 筋萎縮性側索硬化症の病理学的に特異的な所見といわれる⁴⁾.

タウ陰性・ユビキチン陽性の神経細胞内封入体は, 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症に共通する蓄積物で, ユビキチンの主要構成蛋白は TDP-43 (TAR (trans activation responsive region)-DNA-binding protein-43) であることが判明し, TDP-43 が神経細胞障害性を有する発症要因と報告された^{5),6)}. TDP-43 変異は主として純粋な筋萎縮性側索硬化症を示すと考えられている¹⁾. 本例でも, TDP-43 陽性封入体は残存神経細胞内とグリア細胞にみとられた. TDP-43 は正常では核に局在するが, TDP-

43 陽性封入体は細胞質に形成せられ, 核での染色性が消失すると言われ⁷⁾, 本例でも同様であった. Geser ら⁸⁾は, 筋萎縮性側索硬化症患者脳の TDP-43 蛋白異常分布を調べ, 病変は運動系に高度で, 傷害を免れたのは後頭葉と小脳, 一部の側頭葉だけであったということであった. このように, TDP-43 は神経変性に直接的な関係があると考えられている.

筋萎縮性側索硬化症の半数近くが軽度から中等度の認知症を有し, 約 6% が前頭側頭性認知症になると言われる⁹⁾. TDP-43 は, 前述のように筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症に共通する蓄積物で, Alzheimer 病でも TDP-43 の値の上昇があるといわれ, Alzheimer 病と筋萎縮性側索硬化症, 前頭側頭葉変性症の間で類似の TDP-43 病因機序があることが示されている^{10),11)}. TDP-43 による認知症群とも考えられるようになった^{12),13)}. Coan and Mitchell は, 孤発性筋萎縮性側索硬化症 46 例を神経病理学的変化と臨床との関連を調べた. 22% が Alzheimer 病で, 26% が前頭側頭葉変性症を有していた. 全患者 46 名のうち 80% が TDP-43 陽性封入体を有し, 35% がアミロイド β 封入体を有し, 17% が tau 封入体陽性で, 11% に Lewy 小体認めたことを示し, 筋萎縮性側索硬化症とその亜型は, 互いに関連する病因を有していることを示した. 本例でも, TDP-43 陽性細胞が多数みられ, Tau 蛋白の免疫染色では, 頭頂葉のグリアの一部, レンズ核, 海馬の神経細胞およびグリアの多数が陽性であり, メセナミン銀染色で, 老人斑が多数みられ, アミロイド β 蛋白質の免疫染色で, 陽性部が頭頂葉で少数, 海馬で多数認められた. 本例では, 認知症の症候があり, それを示唆する組織所見とみなすことができると考えられた.

文 献

1. 小野寺理、横関明男、譚 春鳳、石原智彦、西平靖、豊島靖子. TDP-43/ALSの臨床と病理. 臨床神経 2010; 50: 940-942
2. Elman LB, McCluskey L. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease; UpToDate, www.uptodate.com ©2013 UpToDate
3. 基本神経病理学、グリ／ジロラーミ／ボワエリ編著、村山繁雄監訳、西村書店、東京、2009年、167-169.
4. Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*, 2008; 28: 109-115
5. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, 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* 2006; 351: 602-611.
6. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130-133.
7. Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujiino A, et al. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 535-542.
8. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L, et al: Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 636-641. Doi: 10.100/archneur.65.5.636.
9. Woollwy SC, York MK, Moore DH, Strutt AM, Murphy J, Schulz PE, et al. Detecting frontotemporal dysjunction in ALS: utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS). *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 303-311. Doi: 10.3109/17482961003727954.
10. Geser F, Lee VM-Y and Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: A spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology* 2010; 30: 103-112. Doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01090.x.
11. Herman AM, Khandewal PJ, Stanczyk BB, Rebeck GQ and Moussa E-H. β -amyloid triggers ALS-associated TDP-43 pathology in AD models. *Brain Res* 2011; 1386: 191-199. Doi: 10.1016/j.brinres.2011.02.052
12. 新井哲明、細川雅人、長谷川成人、秋山治彦、朝日隆. TDP-43分子による新たな認知症群. *精神経誌* 2011; 113: 574-583
13. Coan G, Mitchell CS. An Assessment of Possible Neurophathology and Clinical Relationships in 46 Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Autopsies. *Neurodegener Dis* 2015; 15: 301-312. Doi:10.1159/000433581

