

症例報告

Corticobasal syndrome を呈した若年性アルツハイマー病の 1 剖検例

藤井 直樹^{1)*} 若宮 富浩²⁾ 渡邊 暁博¹⁾
古谷 博和¹⁾ 佐々木健介²⁾ 岩城 徹²⁾

要旨：症例は 51 歳男性である。ものわすれで発症。右優位の上肢の巧緻運動障害が進行性に増悪した。MRI 画像上、左側優位の側頭・頭頂葉萎縮をみとめた。その後、失行、右側優位のパーキンソン徴候が顕在化し、認知症とともに増悪し、失外套状態となり、59 歳誤嚥性肺炎で死亡。剖検をおこない、左優位に大脳が萎縮。大脳皮質全体に老人斑が高頻度にみられ、多くの cotton wool plaque もみとめた。免疫染色で抗リン酸化タウ抗体陽性の神経原線維変化を多数みとめた。タウ陽性構造物は RD3 抗体と RD4 抗体の両方で陽性。グリアのタウオパチーの所見に乏しく、脳幹は大脳皮質よりもタウ病変が軽度であり、病理学的にアルツハイマー病と確定診断された。

(臨床神経 2013;53:814-820)

Key words：アルツハイマー病, corticobasal syndrome, 非対称性, 病理診断, cotton wool plaques

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は認知症をきたす原因疾患としてもっとも頻度の高い変性疾患である。AD では、病初期から認知機能障害や精神症状以外の局所神経症候をみとめることはまれであると考えられ¹⁾、病初期から著明な神経所見をみとめるばあいは AD 以外の他の疾患をうたがうとされる²⁾。一方 AD 症例の中には非典型的な症候を呈すものも一定の割合で存在するとされている^{3,4)}。さらに近年、AD はこれまで考えられていたよりも局所巣症状をきたす頻度の高い疾患であるとの認識もみられるようになってきた⁵⁾。今回われわれは、病初期より大脳皮質基底核変性症を示唆するような左右差の強い筋強剛と運動障害を呈した症例に剖検をおこない、病理学的に AD の診断にいたった症例を経験したので報告する。

症 例

症例：死亡時 59 歳男性、右きき

主訴 (初回入院時)：もの忘れ、手がうまく使えない

既往歴：糖尿病、40 歳時より内服治療。53 歳時、右後頭葉脳動静脈奇形手術。

家族歴：兄が糖尿病。家系内に同様な神経症状を呈した者はいない。血族結婚なし。

現病歴：51 歳時 (2002 年)、鍵のかけ忘れ、字を忘れる、

計算ができないなどの症状が出現した。52 歳になってから右手の動きが悪くなり、書字や箸使いがまともにできなくなった。ボタン留めは左手ではできるが右手ではできなかった。2005 年 1 月 (53 歳時)、紹介で当科へ診断目的で初回の入院をした。

入院時現症 (初回入院時、53 歳)：全身理学所見では、血圧 133/79 で胸部腹部に著変なかった。神経学的所見では、意識は清明で見当識に異常はなかった。記銘力の低下をみとめたが、情動異常・性格変化・幻覚はなかった。脳神経系に異常なく、頸部の筋トーンスは正常であった。上肢運動系では、不随意運動なく、筋トーンスと筋力は正常であった。巧緻運動障害を右で高度、左で軽度みとめた。dysmetria はなかった。下肢運動系では、不随意運動なし、筋トーンス・筋力・協調運動はすべて正常であった。起立と歩行には異常はなかった。姿勢反射障害や無動症はなかった。腱反射は左右差なく正常で、病的反射はなかった。感覚系に異常はなく、括約筋も正常であった。肢節運動失行を右で高度、左で軽度みとめ、構成失行をみとめたが、観念運動失行と観念失行はみとめなかった。他人の手徴候は陰性、着衣失行もなかった。自発語は流暢で、物品呼称・復唱・音読も良好で、失語はみとめなかった。書字は高度に障害。視覚性失認・聴覚性失認・身体失認はいずれもみとめなかった。

検査所見：血算に異常なし。一般血液生化学所見では、空腹時血糖 120 mg/dl, HbA1c 7.1% 以外異常なし。検尿、心電図は正常。神経心理検査では、HDS-R 26/30, WAIS-R：言語性 IQ 88, 動作性 IQ 58, 全 IQ 72 であった。頭部 MRI では、

*Corresponding author: 国立病院機構大牟田病院神経内科 [〒 837-0911 福岡県大牟田市橘 1044-1]

¹⁾ 国立病院機構大牟田病院神経内科

²⁾ 九州大学大学院医学研究院神経病理学

(受付日：2013 年 3 月 10 日)

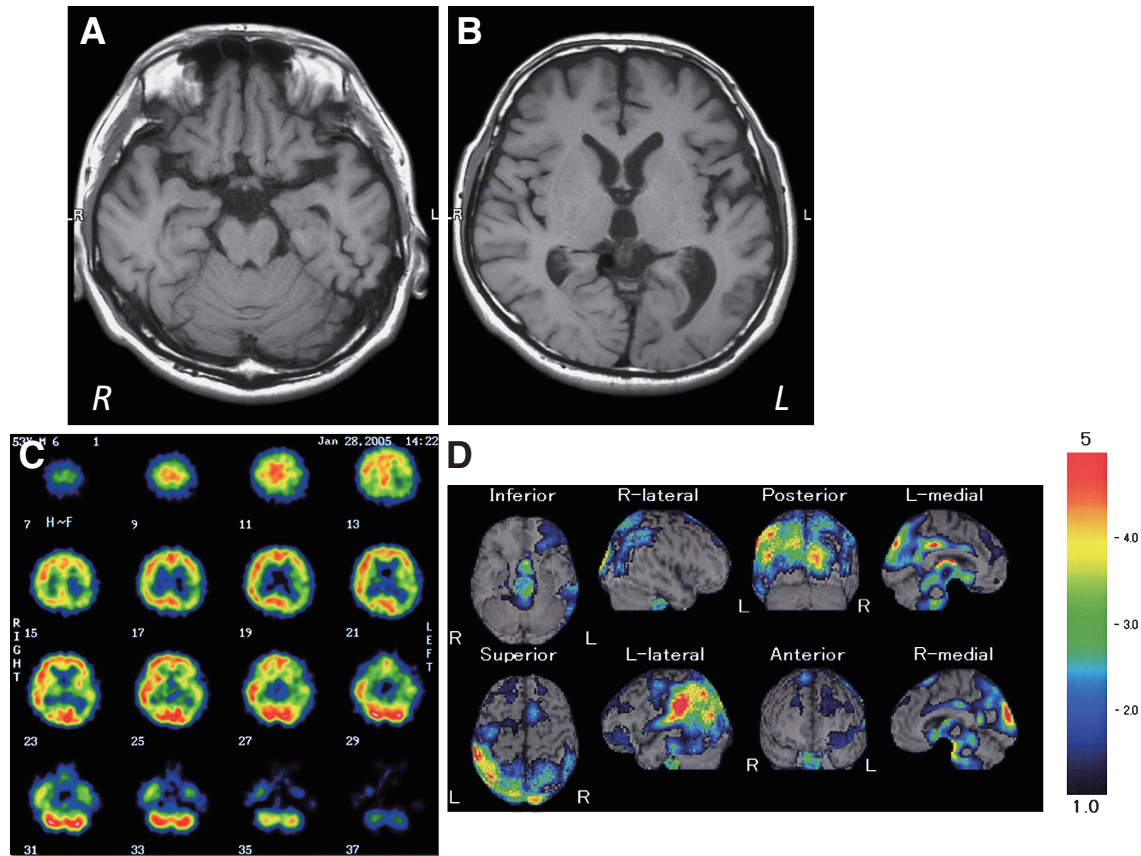


Fig. 1 Brain MRI and ^{99m}Tc -ECD SPECT at the age of 53 (two years after the disease onset).

(A, B) T₁ weighted images (Axial, 1.5 T; TR 500 ms, TE 15 ms) showed mild atrophy in the left temporal lobe. (C) A decrease in ^{99m}Tc -ECD accumulation in the temporal and parietal lobes, predominantly on the left side. (D) ^{99m}Tc -ECD SPECT e-ZIS (easy Z-score imaging system) disclosed marked hypoperfusion on the left side of the parietal association cortex and the posterior cingulate gyrus.

左優位の左右差を持ち内側部をふくむ側頭葉萎縮をみとめた (Fig. 1A, B). 脳血流シンチ検査 (^{99m}Tc -ECD) では、両側大脳半球にびまん性の血流低下をみとめ、とくに左側頭葉から頭頂葉の血流低下が著明であった。一方、小脳の血流は比較的保たれていた (Fig. 1C). 脳画像統計解析 (eZIS) では、左側の頭頂後頭連合野、後部帯状回、楔部、脳幹における高度の相対的血流低下が確認された (Fig. 1D).

臨床経過：退院の時点では未だパーキンソニズムはなかったが、臨床的に大脳皮質基底核変性症が強うたがわれると考え、その後外来で経過観察した。前医よりドネペジル 5 mg/日の処方がされており、そのまま継続投与とした。糖尿病は他院内科にて加療を受け、コントロール良好な状態で推移した。54 歳時、MMSE 20/30。右側の肢節運動失行により巧緻運動が高度に障害され鉛筆がうまく持てず字が書けない、洋服がうまく着られない状態となった。認知症も徐々に増悪した。55 歳時、MMSE 18/30。箸が持てなくなりスプーンを使用する、シャツや靴下が自分ではけない、ベルトが通せなくなった。また仕事 (イチゴ栽培) の手順がわからな

くなった。56 歳時、MMSE 15/30。トイレ動作ができなくなり、食事は全介助を要するようになった。この間全身性に cogwheel タイプの筋強剛が顕在化し右側優位であった。無動症もみとめるようになった。L ドーパ投与開始したが、反応はなかった。歩行はスピードがやや緩徐であったが歩幅と歩隔には異常なかった。上肢は高度の巧緻運動障害と筋強剛のため失行の評価が困難となった。またこの頃より時間と場所の見当識不良がめだつようになった。57 歳時、MMSE 10/30。更衣がまったくできなくなり、洋式トイレで便座への座り方がわからなくなり、ADL は全介助の状態となった。さらに右手のミオクローヌス、左右失認、手指失認をみとめた。歩行が不安定となった。この頃の言語機能は、「ご迷惑をおかけします。」など自発的に流暢にしゃべることができ復唱も可能で、また音韻性錯語や失構音はなかったが、語義理解は障害されていた。58 歳時、認知機能の全般的な悪化がめだつようになった。易興奮性や妄想がひどくなり、デイサービス利用の際、暴言をはいたり、暴れるようになった。さらに、妻の顔がわからない、また自力でおき上がれない状態となっ

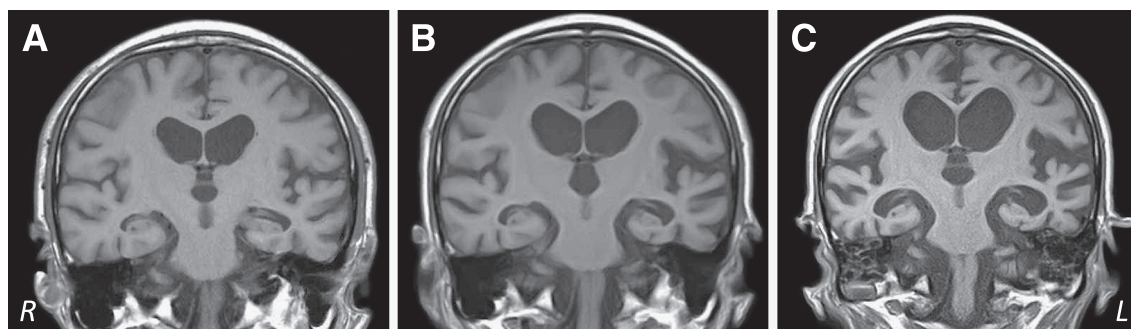


Fig. 2 Brain MRI obtained during the clinical course.

T₁ weighted images (Coronal, 1.5 T; TR 500 ms, TE 15 ms) at the age of 55 (A), 57 (B) and 59 (C) (four, six and eight years after the disease onset, respectively). The atrophy of both sides of the temporal, parietal and frontal lobes were progressing, keeping the left-side predominance.

Table 1 MMSE score during the clinical course.

	Full score	Patient's score			
		Nov. 2005 54 y.o.	Sep. 2006 55 y.o.	Jan. 2008 56 y.o.	Jul. 2008 57 y.o.
Orientation to time	5	3	2	1	1
Orientation to place	5	5	5	5	4
Repeat three objects	3	3	3	3	2
Serial 7's	5	1	1	1	0
Recall three objects	3	1	1	1	1
Naming	2	2	2	2	2
Repetition	1	1	1	1	0
Three-step command	3	3	2	0	0
Read and obey	1	1	1	1	0
Write a sentence	1	0	0	0	0
Copy a design	1	0	0	0	0
Total score	30	20	18	15	10

たため、2009年12月当科へ長期療養目的で入院した。この時、簡単な自発語があるのみで、嚥下障害に対して経管栄養を開始した。その後無動症が進行性に増悪し bed-ridden の状態となった。意味不明な独語をくりかえすようになり、有意なコミュニケーションが成立しなくなった。四肢にミオクロームスが頻発するようになった。59歳になったころより誤嚥性肺炎をくりかえしおこすようになった。無動性無言となり、2010年6月(59歳)、誤嚥性肺炎で死亡。剖検をおこなった。Fig. 2 に頭部 MRI (冠状断) の経時変化を示すが左優位のまま側頭葉・頭頂葉は両側性に萎縮が進行した。Table 1 に経過中の MMSE のスコアのプロフィールを示した。

病理所見：脳重量は 1,230 g で、肉眼的に左優位の大脳萎縮をみとめ、とくに頭頂葉で萎縮が顕著であった (Fig. 3)。大脳冠状断では側脳室が対称性に拡大し、脳溝の開大がみられたが、海馬の萎縮は比較的軽度であった。色素沈着が淡蒼球より被殻でめだった。中脳黒質、青斑核では脱色をみとめ

たが、小脳には著変をみとめなかった。組織学的には大脳皮質全般に多数の老人斑が出現し、抗リン酸化タウ抗体 (clone AT-8) 陽性の神経原線維変化 (NFT) や pretangle および neuropil thread を多数みとめた (Fig. 4)。海馬でも同様に老人斑と NFT をみとめた。また tau 陽性構造物は RD3 抗体と RD4 抗体の両方で陽性所見を示し、3 リピートタウと 4 リピートタウの両方が構成要素となっていた。一方、大脳基底核の神経細胞脱落やグリオシスは比較的軽かった。脳幹では、黒質と青斑核に神経細胞の脱落、遊離メラニンをもとめ NFT が出現していた。以上アルツハイマー病の病理変化として、老人斑は CERAD 分類で frequent, NFT は Braak 分類で stage VI であった。老人斑は典型的なアミロイドコアを有するものに加えて、HE で淡い染色性を持ち Aβ 蛋白の免疫染色 (clone 6F/3D) で濃染する cotton wool plaques をみとめた (Fig. 4A, B)。臨床的に大脳皮質基底核変性症がうたがわれ、左側優位な大脳萎縮と豊富な tauopathy の所見がみら

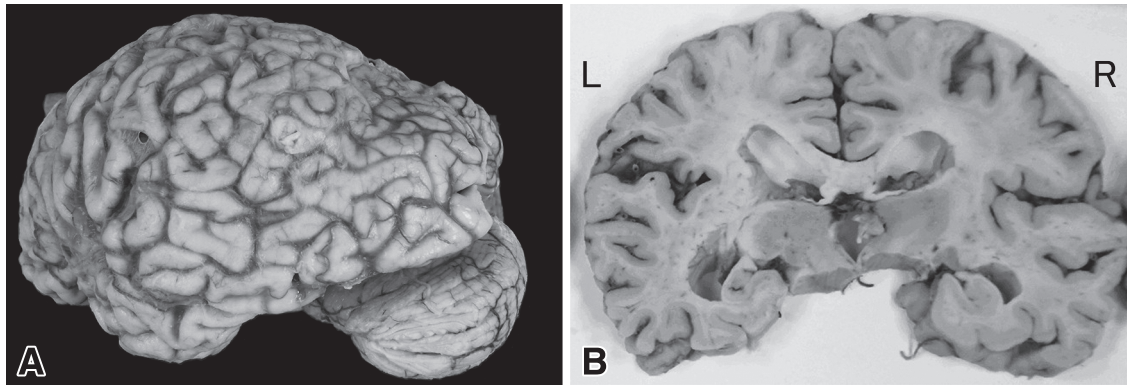


Fig. 3 Gross appearance of the brain.

(A) From the lateral view, left parietal lobe is severely atrophic. (B) A coronal section of the cerebral hemisphere at the level of the lateral geniculate body demonstrates widening of the cerebral sulci and dilatation of lateral ventricles. Note that the volumes of hippocampi are relatively preserved.

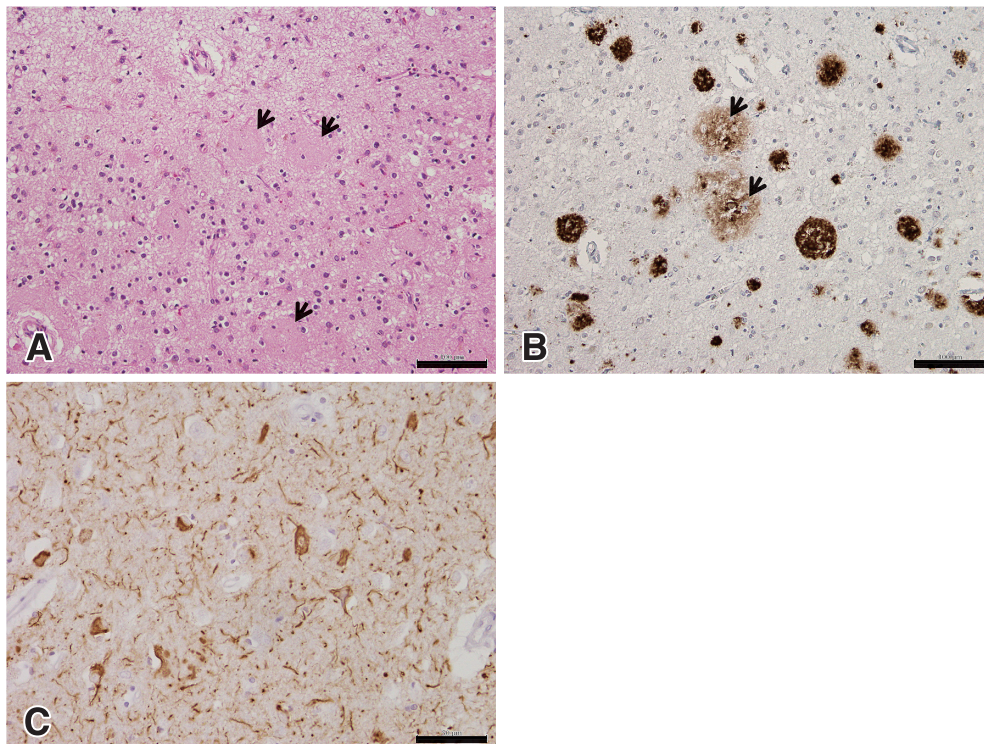


Fig. 4 Light micrographs of the left parietal cortex.

(A) HE staining and (B) A β immunostaining show several cotton wool plaques (arrows) as well as classic plaques. (C) Immunohistochemistry for phosphorylated tau reveals neurofibrillary tangles and abundant neuropil threads. Bar = 100 μ m (A, B), 50 μ m (C).

れたが, ballooned neuron はみられず, また大脳皮質基底核変性症に特異的な astrocytic plaque などのグリアの tauopathy の所見に乏しかった。レビー小体はみとめられなかった。右後頭葉の脳溝深部に異常に拡張した血管がみられ, 壁の不整や線維化および内弾性板の消失があり, 脳動静脈奇形の残存

と考えられた。

遺伝子検査 (プレセニリン 1 遺伝子の変異について): 剖検脳から抽出したゲノム DNA をしらべたが, エクソン 1 ~ 12 のシーケンス解析で変異をみとめなかった。

考 察

本症例は、初発症状こそ記憶障害であったが、経過の前半は左右差の強い巧緻運動障害と失行が前景となり、経過の後半にはパーキンソン徴候と認知症が進行性に悪化し、末期に失外套状態となり罹病期間 8 年で死亡した。脳画像、脳機能画像でも全経過を通じ非対称性の萎縮と血流低下をみとめたため、臨床的な最終診断を大脳皮質基底核変性症 (CBD) と考えていた。CBD では認知症で発症する例はまれでなく¹⁾、また当時の診断基準⁶⁾に照らして CBD の診断に矛盾はなかった。しかしながら剖検をおこなうことにより、病理学的に脳幹・基底核は大脳皮質よりタウ病変が軽度であること、グリアのタウオパチーの所見に乏しいこと、また CBD に特異的とされる astrocytic plaque をみとめなかったことより CBD は否定された。

本症例は病理学的に、老人斑が CERAD 分類で frequent, NFT が Braak 分類で stage VI であり、アルツハイマー病 (AD) と診断された。一方、臨床症状と画像上では、病初期より一貫して非対称性が強かった。近年、CBD を示唆するような運動障害をともなう左右非対称な四肢の筋強剛を呈する患者で、病理学的に AD、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺などであった症例の報告が続いた。そこで、失行、ミオクロヌス、他人の手徴候をともなう左右非対称な四肢の筋強剛を呈す状態を corticobasal syndrome (CBS) と呼称することが提唱され^{6)~8)}、新しい診断基準も提唱されている⁹⁾。これまで報告された CBS の症例で病理学的に背景疾患を確認された 180 症例をまとめて解析した饗場の報告⁸⁾によると、もっとも多い疾患は CBD で 46.7%、ついで AD 16.7%、進行性核上性麻痺 16.1%、さらに頻度は下がって前頭側頭葉変性症、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病などが確認されている。CBS は、背景病理はなんであれ中心溝付近におこる萎縮と関連したものと考えられており⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾、CBS をきたす疾患のうち頻度の高い CBD と AD との鑑別が生前診断として問題となる。Josephs らは、CBD 病理を持つ CBS 患者と AD 病理を持つ CBS 患者とを比較して、両者の臨床症状と神経心理学的所見は同じであったが、AD 患者が発症年齢が若くミオクロヌスをともないやすく振戦が少なかったと述べ、さらに頭部の volumetric MRI で両群を比較し、側頭葉後方と頭頂葉下方で萎縮が強ければ AD の可能性が高いと述べている¹²⁾。その他両者を鑑別する有用な方法として、臨床徴候 (早期からのエピソード記憶障害は AD を、早期からの行動障害は CBD をそれぞれ示唆する)¹³⁾、脳血流シンチ検査¹⁴⁾があげられている。今後脳脊髄液バイオマーカーやアミロイドイメージングの有用性が増える可能性も指摘されている¹¹⁾。本症例は生前診断を CBD としていたが、retrospective にみると、記憶障害が初発症状であったことおよび脳血流検査 eZIS において後部帯状回や楔部、頭頂後頭連合野など大脳半球後方で相対的血流低下を早期よりみとめていたこと (Fig. 1D) は AD を考えなければならないポイントであった。

また本症例では病初期より運動障害が前景であったため、記憶障害についての評価検査が MMSE のみに終わったことは反省点として挙げられる。これまでに臨床的には CBD と診断されたが病理学的に AD であったという報告はあり¹⁵⁾¹⁶⁾、さらに Shelley らは CBS のなかでも近年 AD の頻度が増えてきていると指摘しており¹³⁾、今後 CBS の患者における AD の鑑別診断は重要となってくるものと考えられる。なお本症例では病初期の脳血流シンチ検査で脳幹の血流低下がみとめられた (Fig. 1C, D)。最終的な病理学的評価では脳幹でも、大脳皮質より程度は軽い、タウ病変はみとめられておりその変化が脳機能画像上の異常所見としてとらえられたものと考えられるが、AD と CBD の鑑別における脳血流シンチ検査での脳幹の評価については不明であり¹²⁾¹⁴⁾ 今後の課題と考えられる。

本症例の特徴の一つである初期から運動障害に左右差のあったことについて考察する。本症例の病理学的評価ではタウ病変に量的な左右差はみられたが、質的な左右差はみられなかった。AD における同様な左右差の病理学的背景としてタウ病変の程度に差があると述べた報告もある¹⁷⁾。また本症例では経時的な MRI 画像の解析で左右差を持ちながらも両側性に萎縮は進行している。したがって本症例の非対称性の症状の発生は左右の病変の発現の時間的差異によるものではないかと推測される。Kitagaki らは volumetric MRI をもちいた解析で若年の AD では CBD と同程度に大脳萎縮の左右差があることを報告している¹⁸⁾。

本症例の病理学的特徴の一つに、大脳皮質に特異な老人斑である cotton wool plaques (CWP) を多数ともなった点がある。AD としてもまれな病理像を呈していた。CWP をともなう AD 症例ではプレセニリン 1 遺伝子の変異がみられることが報告されているが、孤発例での報告もあり、CWP はプレセニリン 1 遺伝子異常 AD に特異的なものではない^{19)~21)}。本症例は同遺伝子に変異はなかった。CWP をともなう AD 症例では痙性対麻痺、パーキンソニズム、前頭葉症状など通常の AD とはことなる非定型的な徴候を呈することが報告されている²¹⁾。しらべえた範囲内で CWP をともなう AD で臨床的に CBS 徴候を呈したという報告はない。唯一 Verkkoniemi らの報告で²²⁾、PET で左右差をみとめたという症例はあったが臨床的な非対称性については記載されていない。CWP の形成機序は現在のところ不明で、本症例のような非定型的 AD 発症への関与は今後同様な症例の蓄積で検討されるべきものと考えられる。

本報告の要旨は、第 197 回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：プレセニリン 1 遺伝子検索を施行していただいた新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学分野桑野良三先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会. 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010.
- 2) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746.
- 3) Lopez OL, Becker JT, Klunk W, et al. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* 2000;55:1854-1862.
- 4) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et al. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123:484-498.
- 5) Alladi S, Xuereb JH, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2636-2645.
- 6) Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54(Suppl 5):S15-S19.
- 7) Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *J Mol Neurosci* 2011;45:350-353.
- 8) 饗場郁子. Corticobasal syndrome—最近の進歩と今後の課題. *Brain Nerve* 2012;64:462-473.
- 9) Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:405-410.
- 10) Lee SE, Robinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011;70:327-340.
- 11) Hassan A, Whitwell JL, Josephs KA. The corticobasal syndrome—Alzheimer's disease conundrum. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1569-1578.
- 12) Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, et al. Anatomical differences between CBS-corticobasal degeneration and CBS-Alzheimer's disease. *Mov Disord* 2010;25:1246-1252.
- 13) Shelley BP, Hodges JR, Kipps M, et al. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Mov Disord* 2009;24:1593-1599.
- 14) Hu WT, Rippon GW, Boeve BF, et al. Alzheimer's disease and corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1375-1379.
- 15) 大迫美穂, 望月葉子, 釘尾由美子ら. 大脳皮質基底核変性症と臨床診断された非典型的アルツハイマー病の1剖検例. *臨床神経* 2007;47:581-584.
- 16) Okazaki K, Fu YJ, Nishihira Y, et al. Alzheimer's disease: report of two autopsy cases with a clinical diagnosis of corticobasal degeneration. *Neuropathology* 2010;30:140-148.
- 17) Chand P, Grafman J, Dickson D, et al. Alzheimer's disease presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2006;21:2018-2022.
- 18) Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, et al. Corticobasal degeneration: evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surfacedisplay generated with MR Images. *Radiology* 2000;216:31-38.
- 19) Le TV, Crook R, Hardy J, et al. Cotton wool plaques in non-familial late-onset Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:1051-1061.
- 20) Larner AJ, Doran M. Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J Neurol* 2006;253:139-158.
- 21) 田平 武. Cotton wool plaquesを伴うアルツハイマー病. *日臨* 2008;66(増1):324-327.
- 22) Verkkoniemi A, Ylikoski R, Rinnen JO, et al. Neuropsychological functions in variant Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 2004;218:29-37.

Abstract**An autopsy case of Alzheimer's disease presenting with corticobasal syndrome**

Naoki Fujii, M.D.¹⁾, Tomihiro Wakamiya, M.D.²⁾, Akihiro Watanabe, M.D.¹⁾,
Hirokazu Furuya, M.D.¹⁾, Kensuke Sasaki, M.D.²⁾ and Toru Iwaki, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Omuta National Hospital

²⁾Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A right-handed Japanese man developed memory loss at 51 years of age. The right side clumsiness developed from 52 years of age and then progressively worsened. Temporal/parietal lobe atrophy was observed predominantly on the left side upon MR imaging. Subsequently, limb-kinetic apraxia and parkinsonism became apparent predominantly on the right side. These symptoms became aggravated along with dementia, ultimately leading to an apallic state. The patient eventually died at the age of 59 due to aspiration pneumonia. An autopsy was carried out and cerebral atrophy was observed predominantly on the left side. Senile plaques were observed on the entire cerebral cortex at a high frequency, along with many cotton wool plaques. Anti-phosphorylated tau-positive neurofibrillary tangles and several neuropil threads were observed upon immunostaining. The tau-positive structures were also positive for both RD3 and RD4 antibodies. The findings of tauopathy of the glia were poor, and the tau lesion of the brainstem was milder than that of the cerebral cortex. These results suggest the possibility that the corticobasal syndrome clinically developed in some type of Alzheimer's disease and a definite diagnosis was made only by pathological examination.

(Clin Neurol 2013;53:814-820)

Key words: Alzheimer's disease, corticobasal syndrome, asymmetry, pathological diagnosis, cotton wool plaques
