

中心前回第 V 層に高度な変性所見を
呈する筋萎縮性側索硬化症
—自験例と既報告からの考察—

眞鍋雄太 土谷邦秋
新井哲明 秋山治彦

神経内科

Reprinted from NEUROLOGICAL MEDICINE

Vol. 72 No. 6 June 2010

科学評論社



中心前回第V層に高度な変性所見を呈する筋萎縮性側索硬化症* —自験例と既報告からの考察—

眞鍋雄太^{***, **1)} 土谷邦秋^{***2)}
新井哲明^{***} 秋山治彦^{***}

Key Words : motor neuron disease, precentral gyrus, Betz cell, astrocytosis, fat granule cells

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は上位および下位運動ニューロンが障害される代表的な運動ニューロン疾患であり^{1)~5)}, 神経病理学的にはBunina小体やskein様封入体, Lewy小体様封入体, そして, 前角細胞内の好塩基性封入体などが特異的異常構造物として認められる^{3)6)~12)}. こうした病理学的特徴はかねてより研究され文献も数多く存在するが, 運動ニューロン疾患という観点から運動ニューロンの上位中枢である中心前回は詳細に検討した報告はきわめて少ない. これまで著者らは, さまざまな神経変性疾患における中心前回病変を詳細に検討し報告してきたが, 本稿では中心前回に高度な変性を認めたALSの神経病理学的解析に関して報告する^{5)13)~15)}.

「Betz細胞がほとんど脱落消失し, 著しいastrocytosisを認めるといった高度な変性所見をALSの中心前回で認めることは稀である」というのが, これまでの病理学的見解である^{16)~21)}. 確

かにALSの中心前回でなんらかの変性があったとする報告は, Brownellらによる「ALS36例の中で, Betz細胞の脱落とastrocytosisの双方, あるいはそのどちらかを認めるものは30例であった」という報告¹⁶⁾と, 1994年にSasakiらが報告したものなど, 数編しか存在しない¹⁸⁾. 因みに, 認知症を伴うALS (amyotrophic lateral sclerosis with dementia : ALS-D) に関しても同様で, Mitsuyamaらによる初期の報告によれば, Betz細胞の変性脱落含め高度な中心前回病変は認めないとされている²⁰⁾²¹⁾. これに対しTsuchiyaらは, ALS-D 8例の中心前回は検討し, 中心前回にBetz細胞の著しい脱落と明らかなastrocytosisを伴う激しい変性所見を呈する症例がALS-Dでは存在することを報告している¹³⁾.

そこでわれわれは, 東京都精神医学総合研究所所蔵のALS 58例とALS-D 8例を再検討し, 認知症を伴わない純粋なALSで同様の高度な変性所見を呈する症例が存在するかどうかを検討した. 58例のALS症例のうち, 経過中に人工呼吸管理をされていた症例は, たとえ高度の変性所見があっ

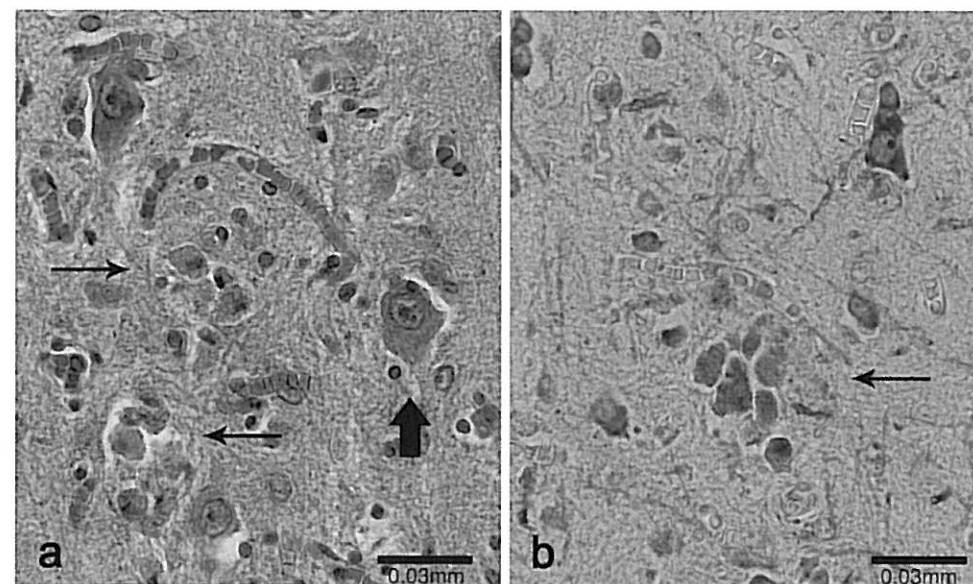


図1 症例1. a, bは脂肪顆粒細胞の小集簇細胞(thin arrow)とastrocytosisを伴うBetz細胞の変性・脱落(thick arrow)を認める中心前回第V層(a: H&E染色, b: K-B染色)

たとしても, その変性が長期の人工呼吸管理による影響で生じた可能性を除外できないことから, 人工呼吸管理のなされなかった21例について検討を加えた. その結果, 2例においてのみ中心前回第V層に, Betz細胞の著しい脱落消失と顕著なastrocytosis, 脂肪顆粒細胞の小集簇といった高度な変性所見が認められた.

本稿ではこの2例を提示し, ALSの中心前回病変に言及した従来の報告を踏まえ, 中心前回第V層で高度な変性所見を呈するALSについて考察する.

対象と方法

東京都精神医学総合研究所に蓄積された認知症を伴わないALS 58例を検討対象とした. ホルマリン固定後冠状断で脳切を行い, パラフィンに包埋して10 μ mの厚さで切片を作成した. 全例にヘマトキシリン・エオジン(H & E)染色およびKlüver-Barrera (K-B)染色, Holzer染色, メセナミン銀染色, Gallyas-Braak染色を行った. また, 抗ubiquitin染色と抗TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)染色も行った.

ALSの診断は臨床診断と神経病理学的診断の双方が一致していることを必須とし, 前者に関し

ては生前の診療録で錐体路徴候やBabinski反射, 四肢痙性などを認め, 疾病対策研究会によるALS診断基準を満たしていることを確認した. 後者については, 皮質脊髄路や下位運動神経細胞の変性脱落, Bunina小体およびskein様封入体を確認することでALSと診断した. また, 本稿で中心前回第V層で高度な変性所見を呈するALSとしたものは, 顕著なBetz細胞の変性脱落にastrocytosisや脂肪顆粒細胞の小集簇が認められた症例である. なお, astrocytosisの評価はHolzer染色を使用した.

臨床経過および神経病理所見

〔症例1〕44歳, 女性. 右手电き.

臨床経過: 44歳時に構音障害と右下肢の脱力で発症. A総合病院へ検査入院し, ALS (hemispastic type)と診断された. 入院時の神経学所見としては, 右上下肢の深部腱反射亢進, 右下肢でのBabinski反射陽性, 右下肢の痙性を認めたが, 筋萎縮や筋線維束攣縮, 嚥下障害などは認めなかった. また, 針筋電図で右上肢と両側の下肢に典型的な神経原性の筋電図所見が確認された. ちなみに, 血液生化学および脳脊髄液に異常は認められなかった.

* Amyotrophic lateral sclerosis with severe degeneration in the precentral gyrus fifth layer. (Accepted April 20, 2010).

** Yuta MANABE, M.D., Ph.D.: 藤田保健衛生大学病院一般内科(☎470-1192 愛知県豊明市番掛町田楽ヶ窪1-98); Department of General Internal Medicine, Fujita Health University Hospital, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan.

*** Kuniaki TSUCHIYA, M.D., Ph.D., Tetsuaki ARAI, M.D., Ph.D. & Haruhiko AKIYAMA, M.D., Ph.D.: 東京都精神医学総合研究所神経病理; Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan.

¹⁾ 兼 東京都立松沢病院内科, ²⁾ 検査科

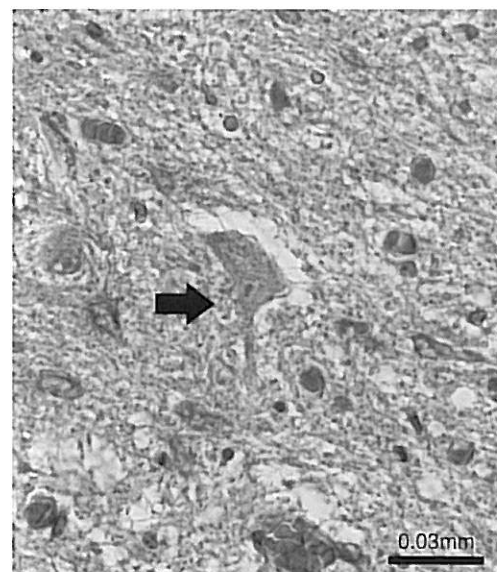


図2 症例1. 右舌下神経核のBunina小体(thick arrow) (H&E 染色)

症状発現から6カ月後、立位保持および自立歩行が困難となり再度A総合病院へ入院した。以後、移動に際して車椅子を使用するようになった。発症から23カ月経過した時点(45歳時)で自発呼吸が困難となったが、人工呼吸器の使用は拒否。発病から約2年の経過で呼吸不全のために死亡した。

神経病理所見(肉眼的所見)：脳重は1,160g。脳表には異常が認められず、肉眼的に中心前回には萎縮を認めなかった。大脳半球および脳幹の構造に異常はなく、中脳黒質と青斑核の着色も良好に保たれていた。脊髄は前角および前根に顕著な萎縮が認められた。

神経病理所見(顕微鏡所見)：H & E 染色およびK-B 染色により中心前回の第V層に著しいBetz細胞の脱落と顕著なastrocytosis, 多数の脂肪顆粒細胞の小集簇が認められ(図1-a, b), 右舌下神経核と脊髄前角の運動神経細胞胞体内にBunina小体が認められた(図2)。右第3腰椎でTDP-43陽性skein様封入体が確認された(図3)。延髄および脊髄で錐体路の著しい変性を認めた。海馬歯状回にユビキチン陽性封入体は確認されなかった。また、老人斑(メセナミン銀染色)や神経原線維変化(Gallyas-Braak染色)も認めなかった。

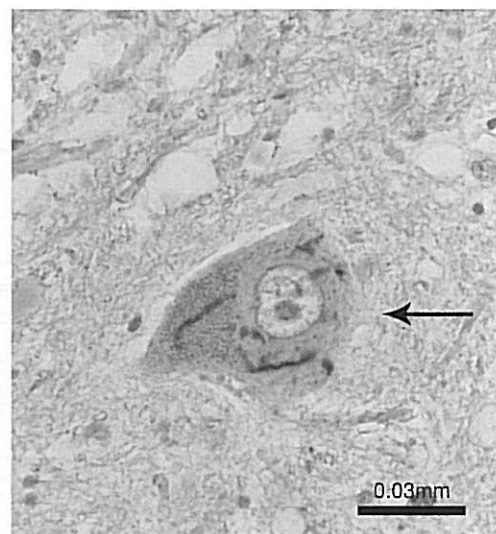


図3 症例1. 右第3腰椎のskein様封入体(thin arrow) (TDP-43免疫染色)

〔症例2〕52歳, 男性, 右手利き。

臨床経過：52歳時に左上肢の脱力に気づきB総合病院を受診。針筋電図および血液生化学検査, 脳脊髄液検査などを施行されALSと診断された。発症から3カ月経過した段階で筋線維束攣縮が出現した。1年後には会話や嚥下が困難となったことからB総合病院へ入院した。その後, 介護施設に入所していたが, 発病から27カ月後には球麻痺症状がさらに増悪したため, 再度B総合病院へ入院した。人工呼吸管理は行われず, 発症から35カ月で死亡した(55歳)。

神経病理所見(肉眼的所見)：脳重は1,650g。剖検時に新鮮な硬膜下血腫を認めた。その他の異常は脳表に認められず, 肉眼的に中心前回の萎縮は認められなかった。大脳半球および脳幹の構造に異常はなく, 中脳黒質と青斑核の着色も良好。脊髄では前角および前根に顕著な萎縮が

図4 症例2. 脂肪顆粒細胞の小集簇細胞(thin arrow)とastrocytosisを伴うBetz細胞の変性・脱落(thick arrow)を認める中心前回第V層

a：中心前回における反応性のastrocytosis. b：同部位の拡大所見, astrocyteの増生を認める. c, d：astrocytosisを伴うBetz細胞の変性・脱落(thick arrow)を認める中心前回第V層. e, f：脂肪顆粒細胞の小集簇細胞(thin arrow)とastrocytosisを認める中心前回第V層. a, b：Holzer染色, c, e：H&E 染色, d, f：K-B 染色。

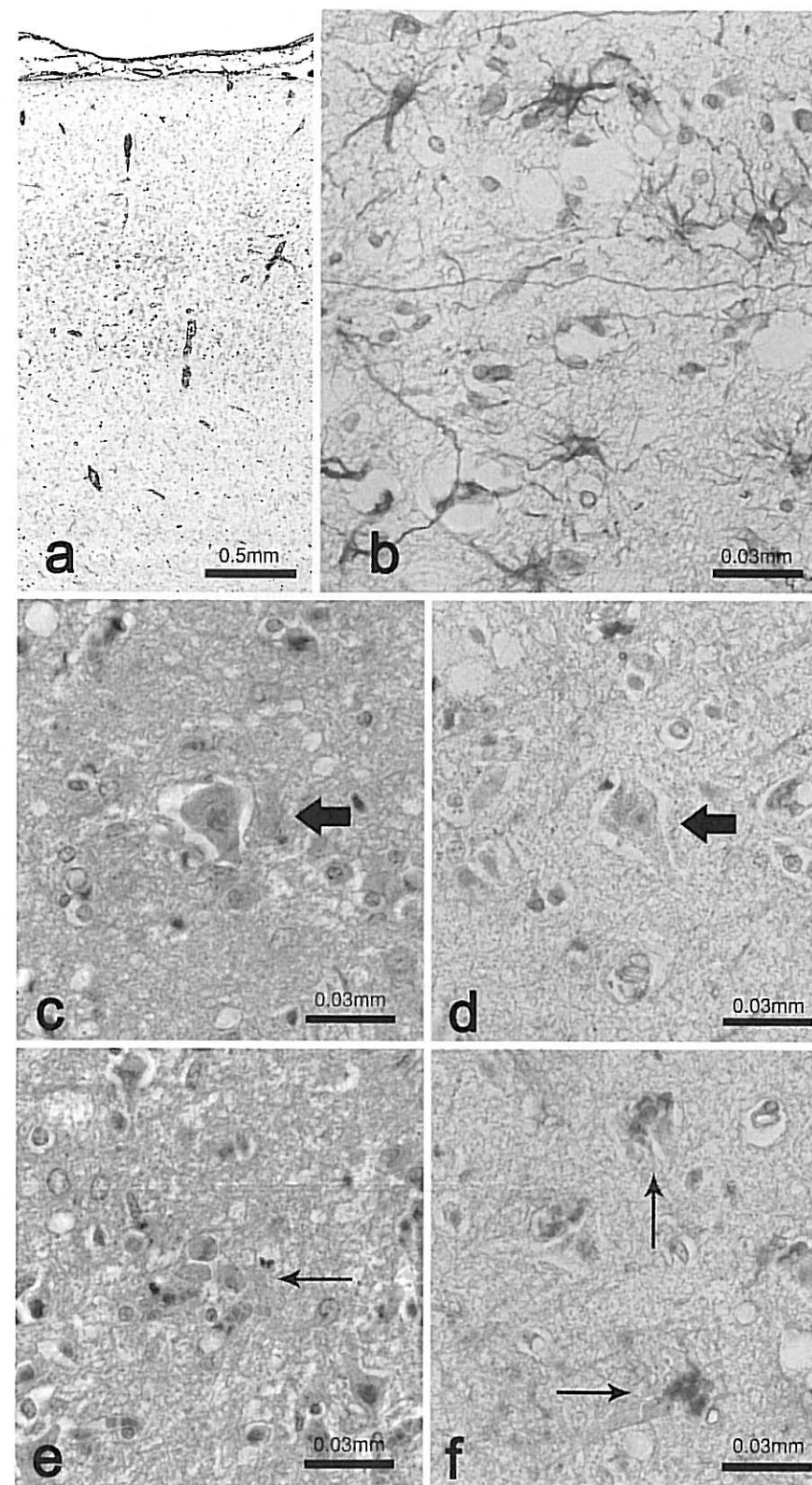


図4

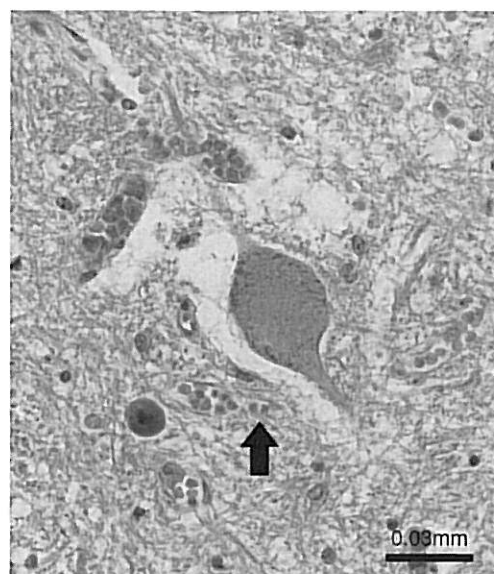


図5 症例2. 左第5腰髄前角細胞のBunina小体(thick arrow) (H&E染色)

認められた。

神経病理所見(顕微鏡所見): H & E染色およびK-B染色で中心前回の第V層に著しいBetz細胞の脱落と顕著なastrocytosis, 多数の脂肪顆粒細胞の小集簇が認められ(図4a~f), 高度のastrocytosisを伴う神経細胞脱落が右三叉神経運動核および舌下神経核, 脊髄前角に認められた。大脳新皮質および扁桃核, 海馬傍回, 基底核に虚血性変化を認めた。虚血に伴う変化は小脳も同様であり, Purkinje細胞の脱落や小脳歯状核の虚血性変化を認めた。左第5腰髄前角細胞の胞体内にBunina小体を(図5), 左第3腰髄前角細胞内にTDP-43陽性skein様封入体を認めた(図6)。ユビキチン陽性封入体は認められず, 老人斑(メセナミン銀染色)や神経原線維変化(Gallyas-Braak染色)も認めなかった。K-B染色で錐体路の著しい変性が延髄および脊髄で認められた。

結 果

1. 臨床的背景

2症例ともに遺伝素因は認めず, 発症年齢はそれぞれ44歳と52歳。罹病期間は症例1が23カ月, 症例2が35カ月であった。双方とも球麻痺に伴う窒息が直接の死因となっている。

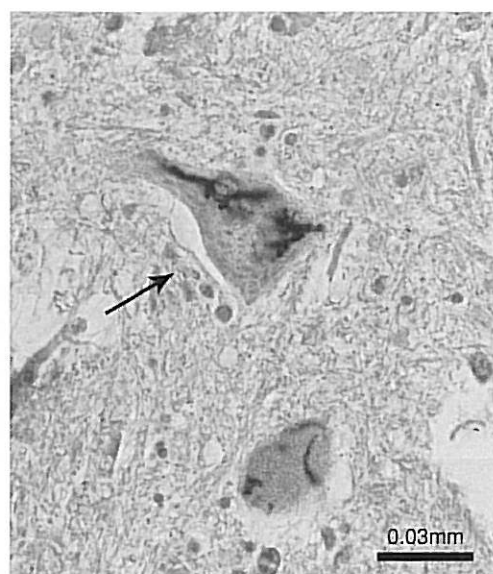


図6 症例2. 左第3腰髄前角細胞のskein様封入体(thin arrow) (TDP-43免疫染色)

2. 神経病理所見

脳重は症例1で1,160g, 症例2が1,650g。2症例ともにALSにおいて特異的とされるBunina小体を認め, 中心前回の第V層に著しいBetz細胞の脱落と顕著なastrocytosis, 多数の脂肪顆粒細胞の小集簇を認めた。また, TDP-43陽性のskein様細胞内封入体は双方ともに認められたが, ユビキチン陽性封入体は認められなかった。

3. 錐体路徴候と中心前回および錐体路との病理学的関連

2症例ともに錐体路徴候を伴い, 病理学的所見として錐体路の著しい変性とBetz細胞の脱落を認めた。また, 残存するBetz細胞はほんの数個で, 著しいastrocytosisと脂肪顆粒細胞の小集簇を伴っていた。

考 察

ALSは上位および下位運動ニューロンが障害される代表的な進行性の運動ニューロン疾患であり, 一般にはBetz細胞も当然障害されているものと考えられている。しかし, 剖検脳における病理学的所見は, 「ALSにおいて中心前回に高度の変性所見を認めることは少なく, 仮にあったとしても軽度である」というものであり, これが神経病理におけるかねてからの見解である^{16)~21)}。

われわれは, こうした病理学的コンセンサスとは異なるALSが存在すると仮説を立てて検討したわけであるが, その結果は上述したように, 21例中2例で神経病理学的コンセンサスから外れた高度な中心前回病変を認めるというものであった。

本研究では, 中心前回第V層の変性所見が虚血や低酸素によるものではなく, ALS本来の病変であることが確実であるように, 人工呼吸管理をされていた症例を除外して検討を行った。しかし, 中心前回に高度な病変を確認できた2例のうち, 症例2においては, 大脳新皮質, 海馬傍回, 扁桃核, 基底核, 小脳などに一定の虚血性変化が認められた。したがって, 症例2に関しては, 中心前回の病変がどの程度虚血の影響を受けていたかが問題となるかもしれない。しかし本例では, 神経細胞の変性が始まった後, その形成まで一定の時間を要する脂肪顆粒細胞の小集簇が海馬や小脳では認められず中心前回でのみ高度に認められたことから, 虚血性変化が死戦期に生じたのに対し中心前回の病変はそれ以前から持続性に生じていた可能性が高いと考えられる。さらに本例の中心前回における変化が, 一般に虚血に脆弱であるとされる海馬や小脳の虚血性変化よりも激しかったことを考え合わせると, 症例2における中心前回病変の大部分はALSによる固有の病的変化であったと考えられる。

結 語

大部分の筋萎縮性側索硬化症(ALS)は中心前回に強い変性所見を呈することはないとされる中で, 提示した2例の中心前回病変は, 2005年にTsuchiyaらが報告した皮質基底核変性症(cortico-basal degeneration: CBD)における病変¹⁴⁾に匹敵する非常に高度なものであった。既報も含め, 高度な変性を中心前回に伴うALSが少数ながら存在することは明らかであるといえるであろう。こうした症例群が一般的なALSとどう異なるのかは現時点では明らかではない。単に症状が重篤であるだけなのか, あるいは発症年齢や罹病期間と関係するのかなど, ささまざまな要素が可能性としてあげられるが, これに関しては今後さ

らに症例を増やして検討を加えていく必要がある。

文 献

- 1) Kaufmann P, Mitsumoto H. Amyotrophic lateral sclerosis: objective upper motor neuron markers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 55-60.
- 2) Mitsumoto H, Hanson MR, Chad DA. Amyotrophic lateral sclerosis. Recent advances in pathogenesis and therapeutic trials. *Arch Neurol* 1988; 45: 189-202.
- 3) Piao YS, Wakabayashi K, Kakita A, et al. Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. *Brain Pathol* 2003; 13: 10-22.
- 4) Strong M, Rosenfeld J. Amyotrophic lateral sclerosis: a review of current concepts. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 136-43.
- 5) Tsuchiya K, Shintani S, Kikuchi M, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration mimicking spinal progressive muscular atrophy: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1999; 162: 174-8.
- 6) Bunina TL. On intracellular inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1962; 62: 1293-9.
- 7) Bigio EH. TAR DNA-binding protein-43 in amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal lobar degeneration, and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 135-40.
- 8) Mizusawa H, Nakamura H, Wakayama I, et al. Skein-like inclusions in the anterior horn cells in motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1991; 105: 14-21.
- 9) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130-3.
- 10) Matsumoto S, Goto S, Kusaka H, et al. Ubiquitin-positive inclusion in anterior horn cells in subgroups of motor neuron diseases: a comparative study of adult-onset amyotrophic lateral sclerosis, juvenile amyotrophic lateral sclerosis and Werdnig-

- Hoffmann disease. *J Neurol Sci* 1993 ; 115 : 208-13.
- 11) Wightman G, Anderson VE, Martin J, et al. Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Neurosci Lett* 1992 ; 139 : 269-74.
- 12) Matsumoto S, Kusaka H, Murakami N, et al. Basophilic inclusions in sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis : an immunocytochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 1992 ; 83 : 579-83.
- 13) Tsuchiya K, Ikeda K, Mimura M, et al. Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in amyotrophic lateral sclerosis with dementia : a clinicopathological study of eight autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2002 ; 104 : 249-59.
- 14) Tsuchiya K, Murayama S, Mitani K, et al. Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs : a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2005 ; 109 : 353-66.
- 15) Tsuchiya K, Piao YS, Oda T, et al. Pathological heterogeneity of the precentral gyrus in Pick's disease : a study of 16 autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2006 ; 112 : 29-42.
- 16) Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. The central nervous system in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970 ; 33 : 338-57.
- 17) Harvey DG, Torack RM, Rosenbaum HE. Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia. A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1979 ; 36 : 615-7.
- 18) Sasaki S, Maruyama S. Immunocytochemical and ultrastructural studies of the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1994 ; 87 : 578-85.
- 19) Takahashi T, Yagishita S, Amano N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with numerous axonal spheroids in the corticospinal tract and massive degeneration of the cortex. *Acta Neuropathol* 1997 ; 94 : 294-9.
- 20) Yuasa R, Mizushima S. Case of amyotrophic lateral sclerosis with neurofibrillary changes. *Rinsho Shinkeigaku* 1976 ; 16 : 633-41.
- 21) Mitsuyama Y, Takamiya S. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch Neurol* 1979 ; 36 : 592-3.

<Abstract>

Amyotrophic lateral sclerosis with severe degeneration in the precentral gyrus fifth layer.

by

Yuta MANABE, M.D., Ph.D.,

*Kuniaki TSUCHIYA, M.D., Ph.D.,

*Tetsuaki ARAI, M.D., Ph.D. &

*Haruhiko AKIYAMA, M.D., Ph.D.

from

Department of General Internal Medicine, Fujita Health University Hospital, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan and *Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common form of motor neuron diseases. Pyramidal signs in ALS are generally attributed to degeneration in the precentral gyrus. However, from neuropathological points of view, severe degeneration in the precentral gyrus is a rare feature. In fact, only a few reports have mentioned devastation of the precentral gyrus. In the present study, we investigated neuropathological changes in ALS patients without artificial respiratory support during the entire clinical course. Of 21 cases examined, we found only two cases in which marked loss of motor neurons such as Betz cells, severe astrocytosis, and occurrence of small groups of fat granule cells are present in layer V of the precentral gyrus. The results of this study confirmed that a small number of ALS cases do exist where the primary motor cortex is severely affected.