



# 痙性対麻痺と cotton wool plaques を呈した presenilin 1 遺伝子変異 (G384A) を伴う若年発症家族性アルツハイマー病の 1 剖検例

大島 健一<sup>1)</sup>, 土谷 邦秋<sup>2)</sup>, 入谷 修司<sup>1)</sup>, 新里 和弘<sup>1)</sup>  
内原 俊記<sup>3)</sup>, 鈴木 京子<sup>4)</sup>, 羽賀 千恵<sup>5)</sup>, 秋山 治彦<sup>5)</sup>  
池田 研二<sup>5)</sup>, 新井 平伊<sup>6)</sup>

## 抄 録

若年発症家族性アルツハイマー病の 1 剖検例を報告した。若年型痴呆の遺伝負因をもち、36 歳時に下肢の易疲労感で発症し、その後痙性対麻痺が出現し、また痴呆が出現・増悪し、最後には失外套状態となり全経過 8 年で死亡した。神経病理学的には脳重 1,330 g と脳萎縮は目立たない一方で、光顕で辺縁系を中心に神経原線維変化の出現と、全脳に Aβ42 を主体に沈着した巨大な多数の cotton wool plaques の出現を見た。cotton wool plaques の電顕では、アミロイド線維束は殆どみられず、多数の vesicle を含んだシナプス様構造物、フリーに存在する paired helical filaments や straight filaments 束と、多数のグリア線維束、少数の肥大した dystrophic neurites があり、周辺部よりやや電

子密度の高い斑状・円状の構造物として見えた。遺伝子検索で、presenilin 1 遺伝子変異 (G384A) を認めた。

## はじめに

近年痙性対麻痺を伴う若年発症家族性アルツハイマー病 (AD) 患者で、presenilin 1 (PS1) 遺伝子変異を伴い脳内に cotton wool plaques (CWPs) が多数見られる症例報告が散見される。今回の症例は以前、入谷らによって報告済みであるが<sup>3)</sup>、その後この症例にいくつかの新しい知見が見つかったので改めて報告する。本症例は、家族内に同様な症状に罹患した患者の集積を認め、38 歳時に痙性対麻痺を初発症状とし、あわせて徐々に記憶障害や意欲減退が進んで死亡し、神経病理学的には CWPs が見られ、PS1 遺伝子変異 (G384A) を認めた。本症例で見出された PS1 の変異部位で多数の CWPs を伴う若年発症家族性 AD の報告はこれまでになく (同じ家系で川勝らが臨床病理学的所見の報告をしているが、CWPs は多発していなかった<sup>4,5)</sup>)、その形態学的所見を中心に若干の考察を加え報告する。

<sup>1)</sup> 東京都立松沢病院精神科 [〒 156-0057 東京都世田谷区上北沢 2-1-1]

<sup>2)</sup> 東京都立松沢病院検査科

<sup>3)</sup> 東京都神経科学総合研究所神経病理部門

<sup>4)</sup> 横浜市立大学医学部精神医学教室

<sup>5)</sup> 東京都精神医学総合研究所老年期精神疾患研究部門

<sup>6)</sup> 順天堂大学医学部精神医学講座

## 症 例

死亡時 44 歳の男性。

家族歴：本例の家系において3世代で10例の発病者と思われる者を認めている。本症例の父親は20歳時に戦死しているが、その母は39歳時に死亡。本症例の父親の姉は39歳で死亡し、その息子で36歳発症41歳死亡、31歳発症43歳死亡となった者を認めている。また、本症例の父親の兄は36歳で死亡し、その息子で川勝らが報告している36歳発症48歳死亡の症例を認めている<sup>4,5)</sup>。

既往歴：生育に問題なし。高校卒業後、化学関係の会社に就職し勤勉に勤務していた。33歳時に多発性神経炎（足から痺れが生じ、両手足に広がり、呂律が回らなくなったり、ふらつきたりした）で40日間内科に入院して軽快退院している。

現病歴：36歳時、下肢の易疲労を感じるようになる。38歳時には前かがみで歩幅の広い歩行が認められ、徐々に記憶障害、意欲減退が出現し、39歳時には呂律が回らなくなった。40歳時、記憶障害、構音障害、歩行障害などの症状を認め、某大学病院神経内科にて軽度記憶力低下、失調を伴う変性疾患と診断された。41歳時には、同科でGerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病が疑われ、家庭介護困難のためM病院に転入院となった。入院時、記憶障害、記銘力障害を主体とする痴呆に構音障害、歩行障害などの神経症状を認め、入院時の長谷川式簡易知能スケールは10点であった。すでに衣服の着脱はできず、簡単な挨拶の応答のみが可能であった。妻の面会のすぐ後でも面会のことを忘れる状態であった。

入院後の経過：経過とともに進行性に症状は悪化した。入院2年後の43歳時には、膝関節を曲げることなくそのまま引きずるように足を運ぶ痙性歩行で、歩幅が広いが失調性ではなかった。簡単な命令は理解し、応じることは可能で

あったが、指鼻試験、追視試験などは理解できなかった。錐体路症状、仮性球麻痺、軽度の小脳失調が認められたが、錐体外路症状、原始反射は認められなかった。44歳時には、歩行しようとしなくなり、車椅子の生活となり、手を取ると何とか小股歩行ができる程度であった。会話はほとんどできなくなり、一日中無為に車椅子に座っているようになった。るいそうが目立ち始め、44歳の秋頃より自発性が顕著に低下し、食事もほとんど受けつけなくなり、寝たきりとなった。全身衰弱が著明となり、44歳時に肺炎を併発して死亡した。全経過は約8年であった。

検査所見：入院時一般血液、髄液、尿検査、心電図に異常はなかった。脳波では、全般的に4～5Hzの徐波化が著明で、 $\alpha$ 波の出現をみない。入院時の頭部X線CT検査では、脳回の萎縮は目立たず、シルビウス裂の軽度開大がみられ、側脳室が軽度拡大していた程度であった。小脳萎縮はなかった。入院1年後の頭部CT検査では、入院時のそれと比較して、ごく軽度の萎縮が前頭葉、側頭葉にみられ、側脳室の拡大がやや進行し、脳幹部の萎縮がはっきりしていたが、小脳萎縮はなかった。入院2年後の頭部CT検査では、1年前の所見と比べて、大脳の萎縮や側脳室の拡大が多少進行しているが、痴呆の程度に比べれば軽く、中等度にとどまっていた。一方、脳幹の萎縮はよりはっきりしていた。臨床診断は分類困難な初老期痴呆症であった。

## 神経病理所見

脳肉眼所見：脳重1,330g。軽度の萎縮が前頭葉、側頭葉、頭頂葉にみられ、側脳室が中等度に拡大し、それは前角に強い。基底核、扁桃核、乳頭体、海馬に著変なし。中脳は全体に小さく、黒質の着色は全体にやや不良で、青斑核の着色も不良。小脳、橋、延髄に著変はない。動脈の硬化は目立たない。

脳光顕所見：ホルマリン固定後パラフィン包

埋された 10  $\mu\text{m}$  厚の切片に HE, Klüver-Barrera の通常の染色に加え, メセナミン銀, modified Gallyas-Braak, Holzer, 免疫組織化学的には抗タウ (AT-8) (INNOGENETICS, N.V.),  $\beta$  アミロイド ( $A\beta_{40, 42}$ ) (阪市大森啓教授より供与), GFAP (DAKO) の染色を行い検討した。

大脳皮質の層構造は保たれ, 神経細胞の脱落は側頭葉に軽度で, 他部位には目立たない。前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉の皮質に HE 染色で明らかに識別可能な, コアを欠いた大型の老人斑 (SPs) が無数に分布し, CWP 像を示した (Fig. 1)。CWP は  $A\beta_{42}$  では濃染したが (Fig. 2b, c),  $A\beta_{40}$  では淡染し染まらないものも存在した (Fig. 2a)。AT-8 や GFAP にも陽性を示した。また HE 染色では染色されないびまん性 SPs も多数認めた。後頭葉皮質では amyloid angiopathy が目立つが, SPs は目立たない。海馬および海馬傍回では, 軽度の神経細胞脱落のほかに神経原線維変化 (NFTs) が比較的多くみられるが, 他の皮質では少数散見される程度である。大脳白質には脳梁, 内包, 視索を含めてびまん性に軽度の線維性グリオーシスを認める。被殻や尾状核にも SPs が無数に存在し CWP 像を呈し, 大型神経細胞に少数の NFTs を認める。淡蒼球, ルイ体に著変なし。マイネルト核には中等度の神経細胞の脱落と NFTs がみられる。扁桃核にも軽度の神経細胞脱落と NFTs をみる。視床にも少数の NFTs とびまん性 SPs をみる。中脳黒質では神経細胞の脱落はないが, びまん性 SPs が少数散在する。中脳上部で少数の NFTs および線維性グリオーシスを認める。中心灰白質には NFTs を多く認める。橋では, 内側毛帯や錐体路に軽度の線維性グリオーシスを認める以外に著変はない。小脳では, アミロイド芯を有する定型 SPs が分子層を中心に多数分布し, プルキンエ細胞層, 顆粒細胞層, 髄質にも散在している。軟膜や一部実質内の血管は amyloid angiopathy を呈する。Holzer 染色で上小脳脚や虫部髄質に強調され

る線維性グリオーシスが髄質全般や皮質辺縁部に軽度認められる。延髄では網様体にごく少数の NFTs がある。延髄錐体路では髄鞘と軸索の減少があり, 軽度の線維性グリオーシスを認める。Braak の分類で NFTs の出現は stage V, SPs の出現は stage C と考えられた<sup>1)</sup> (Fig. 3)。

電顕所見: 電顕標本を作成し, 通常電顕にて観察を行った。CWPs は全体として, 境界不明瞭で周辺部よりやや電子密度の高い斑状・円形の構造物として描出された。その主成分要素は, 多数の vesicle を含んだシナプス終末様構造物, フリーに存在する paired helical filaments (PHFs) や straight filaments (SFs) 束と, 多数のグリア線維束, 少数の肥大した dystrophic neurites などであったが, アミロイド線維束は殆ど見られなかった (Fig. 4)。

## 考 察

1995 年 Sherrington らが家族性アルツハイマー病の原因遺伝子を 14 染色体に同定しプレセニリン 1 と命名した<sup>9)</sup>。1998 年 Crook らは痙性対麻痺を伴う非定型 AD の家系の 2 剖検例で多数のアミロイド芯のない非定型老人斑を見つけ, CWP と命名した<sup>2)</sup>。本症例は, 家族内の集積があり PS1 遺伝子変異 (G384A) が見られ, 30 代の時に痙性対麻痺で発症し, 痴呆の加重を認め病理所見では大脳皮質や尾状核, 被殻などで CWP を認めた。こうした特徴から最近 variant familiar AD with spastic paraparesis などと呼ばれ報告のある疾患と考えられる。生前臨床的には若年性 AD, 脊髄小脳変性症, (痴呆を伴う) 筋萎縮性側索硬化症, GSS などが鑑別診断にあげられていたが, 当時は PS1 遺伝子変異の報告はされておらず脳生検も行われなかったことから決定的な手がかりはなく, 生前での確定診断は下せず「分類困難な初老期痴呆」とした。今後はこのような臨床例には積極的に遺伝子検索を行うべきである。

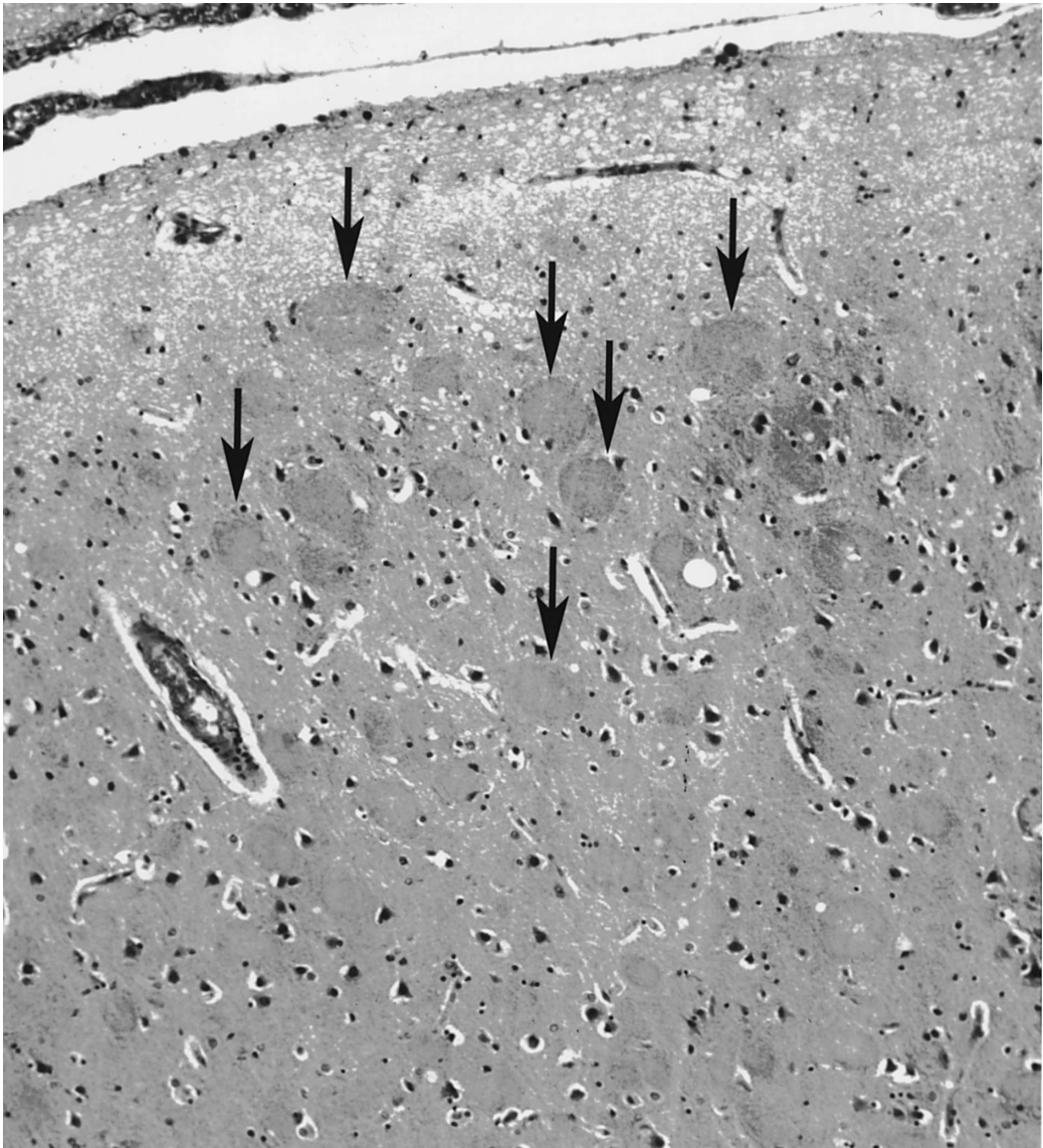


Fig. 1. Photomicrographs of an area of cortex. Numerous well-demarcated CWPs (arrow) are seen. H&E stain

これまでの報告されたこの疾患の臨床像は、常染色体優性遺伝を示し、20~40歳代で痴呆と下肢に強い腱反射亢進を伴う痙性対麻痺で発症し、罹病期間は数年から20年以上のものまでである。欧州での報告が多いが、地域や民族に関係なく世界各地で報告されている。また痙性対麻

痺とCWPsを呈したPS1遺伝子変異(E280G)を伴う早期発症家族性ADの生前のMRI検査において白質に異常所見を認める報告もあるが<sup>8)</sup>、今回の症例においては検査されていない。

また本症例における痙性対麻痺の症状が見られたにもかかわらず延髄錐体路の変化は軽度で

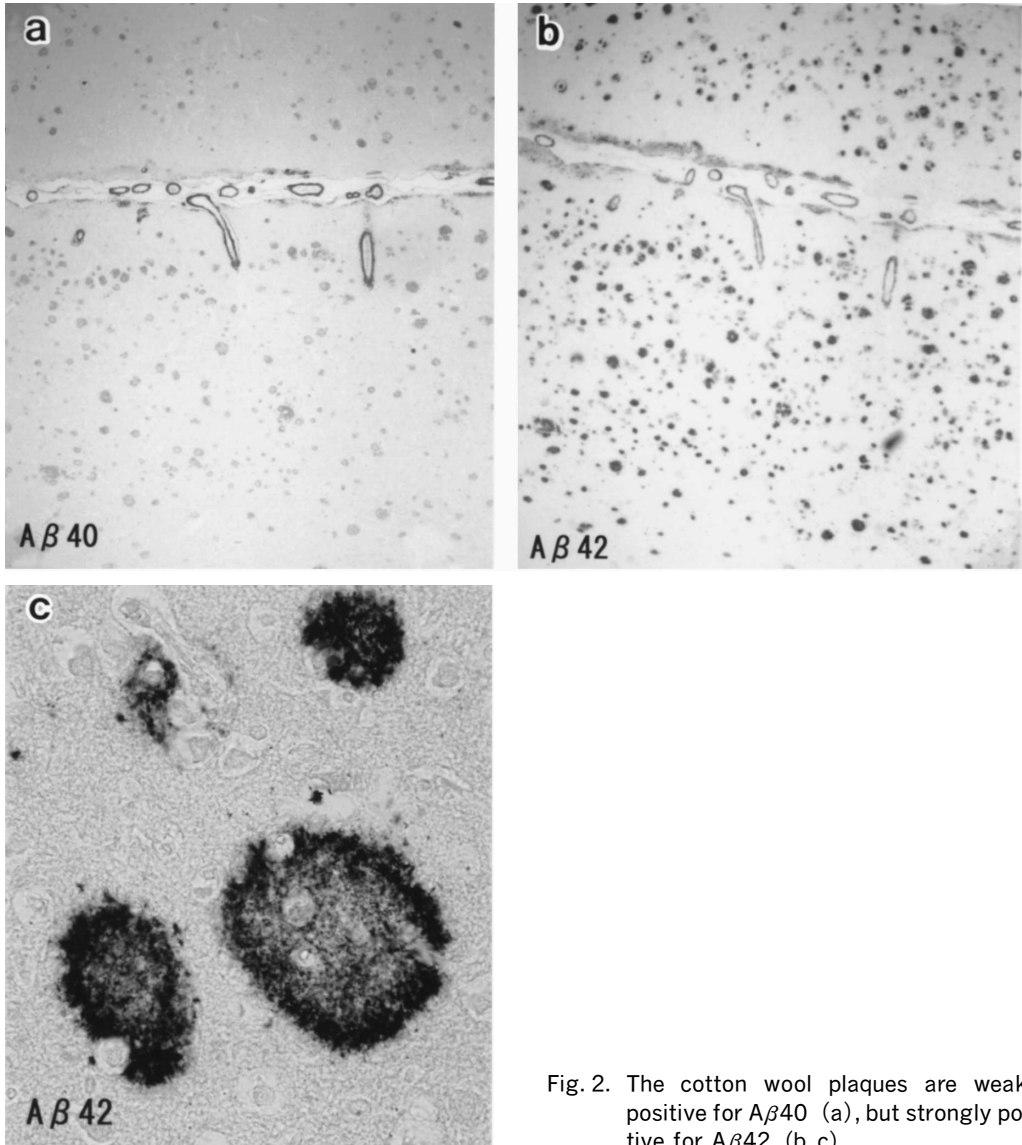


Fig. 2. The cotton wool plaques are weakly positive for Aβ40 (a), but strongly positive for Aβ42 (b, c).

あったことは今後の検討課題としたい。

光顕所見では、CWPはHE染色でエオジン好性に染まる芯を欠いた巨大な老人斑を特徴としている。またCWPは早期に凝集し、強い病理過程を引き起こすとされるAβ42が強陽性であるとされており本症例にもあてはまる。Yokotaらの報告ではGFAPなどグリア染色において染まらなかったとしているが、本症例にお

いて陽性であったことはCWPにおけるバリエーションが考えられる<sup>15)</sup>。また本邦や欧米でもCWPを伴う孤発性ADの報告例もあり<sup>6)</sup>、その病理所見の異同はまだ定かではない。

電顕所見では、CWP以外のSPは肥大したdystrophic neuriteやアミロイド線維が主構成成分であるとされる。今回CWPについての検討では、肥大したdystrophic neuriteは乏しく、

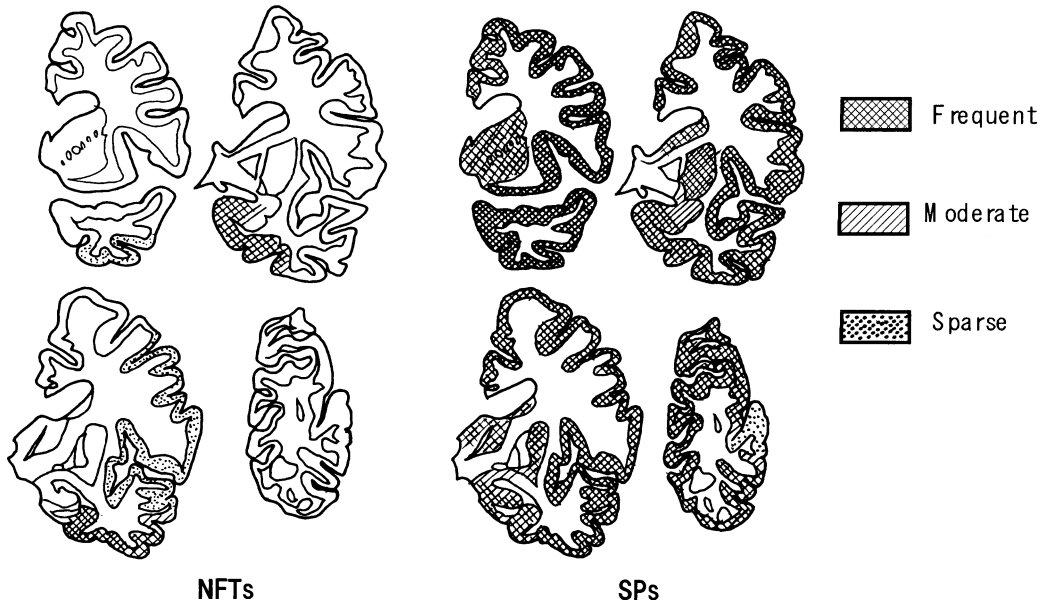


Fig. 3. Schematic illustration of the distribution of NFTs and SPs is categorized into three degrees.

アミロイド線維が殆ど観察されなかった。しかしながら  $A\beta_{42}$  で明瞭に描出されるので (Fig. 2b, c), 線維形成に乏しいアミロイドが構成成分と考えられ, その局在は細胞外腔で膜に付着してびまん性に存在していると考えられる。CWP のエオジン好性の起源はアミロイド以外の構成成分である PHFs, SFs, グリア線維や, またシナプスとの関連が考えられる。これまでに電顕レベルでの CWP の報告例はまだ数少ない。渋谷らの報告ではシナプス様の構造物が多数みられた CWP の電顕所見の症例を報告している<sup>10)</sup>。Takao らの報告では多数からなる neuropil element が見られ, vesicle を含むシナプスや PHFs の束などが見られた<sup>13)</sup>。Verkkoniemi らの報告では, おそらく線維構造をとっていないアミロイドや空胞化した構造を背景として変性した myelinated axons を認めた<sup>14)</sup>。これまでの報告では症例ごとに差異はあるが, シナプス様構造物や PHFs やグリア線維やアミロイド線維などが不規則な集塊を作っているという所見が観察されている。

PS1 遺伝子の変異では,  $\Delta 9$  (実際はエクソン 10 の欠失),  $\Delta I82/M84$ , L166P, F261V, A431E, P436Q, P284L, E280G などで, これまでに神経病理学的に CWP を伴った AD の症例での報告がある<sup>7,8,11,13)</sup>。PS1 遺伝子の G384A に変異のある家族性 AD の報告では, 同一の家系から 1996 年に Tanahashi らによって最初に遺伝子変異が報告され<sup>12)</sup>。川勝らが臨床病理的検討を行っている<sup>4,5)</sup>。発症年齢はほぼ同じであるが罹病期間が比較的長く, CWP は海馬, 島皮質で少数みられたのみであったとしている。同じ家系において, 臨床病理において違いが見られたことは興味深い, その原因は不明である。今後とも症例の蓄積が望まれる。

謝辞: 電顕写真を提供していただいた神奈川県ハビリテーション病院の柳下先生に深く感謝の意を表します。

#### 文 献

1. Braak H, Braak E (1991) "Neuropathological

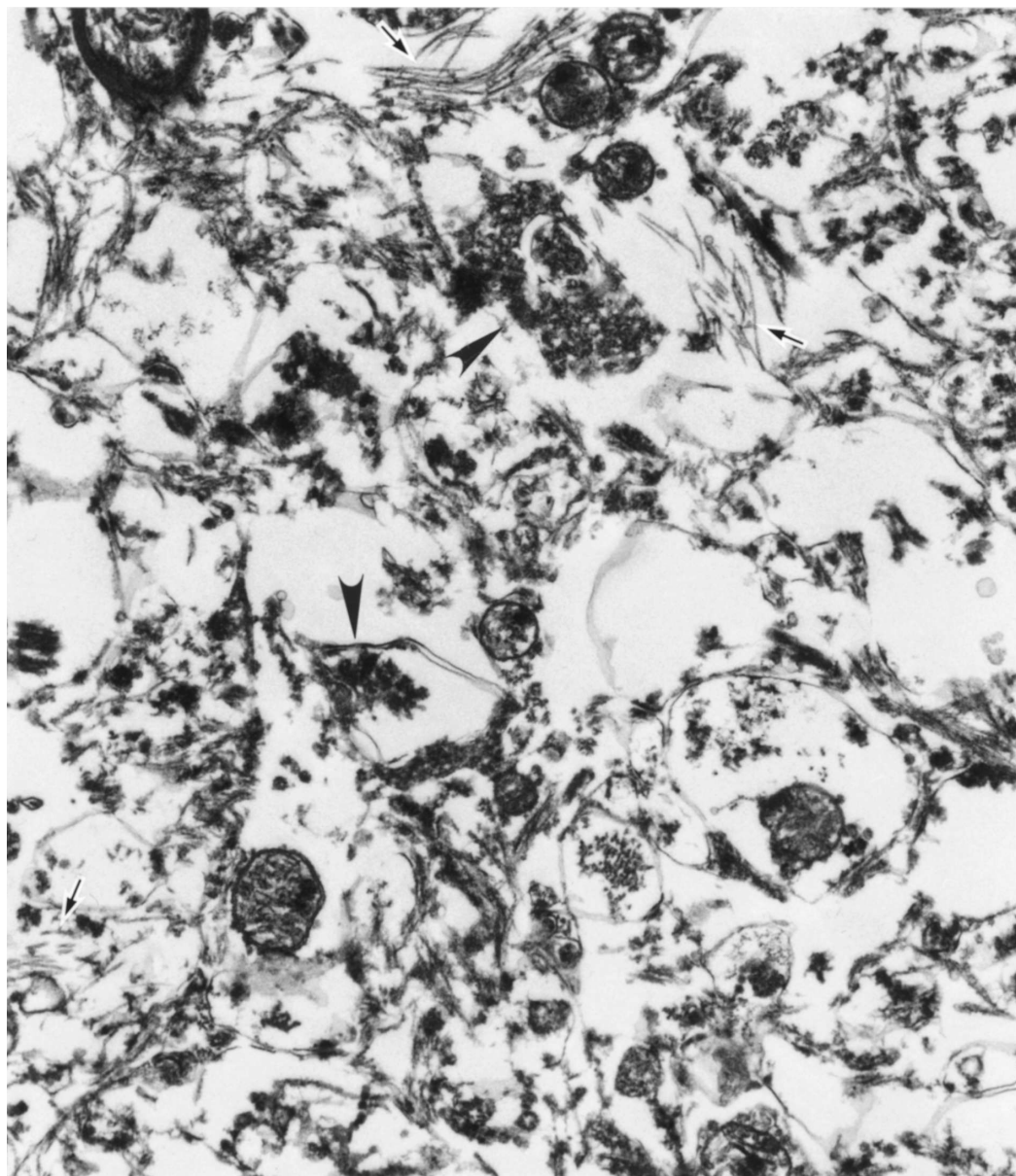


Fig. 4. On electron microscopic examination, the cotton wool plaques consisted of paired helical filaments (arrow), structures of like synapse ending containing many vesicles (arrow-head), glial fibers and so on, but did not contain amyloid fibrils.

staging of Alzheimer-related changes”, *Acta Neuropathol* 82; 239-259.

2. Crook R, et al (1998) “A variant Alzheimer’s disease with spastic paraparesis and usual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1”, *Nat Med*

4: 452-455.

3. 入谷修司ら(1999)「特異な病理所見を示したアルツハイマー病の2剖検例」*精神医学* 41: 1061-1069.

4. 川勝忍ら(2003)「錐体路変性を伴った presenilin1-G384A 変異の家族性 Alzheimer 病の1例」*Neur-*

- opathology 23 suppl : 222.
5. 川勝忍, 十束支朗 (1996) 「家族性アルツハイマー病」 病理と臨床 14 : 855-859.
  6. Le TV, Crook R, Hardy J, Dickson DW (2001) Cotton wool plaques in non-familial late-onset Alzheimer disease, J Neuropathol Exp Neurol 60 : 1051-61.
  7. 中山宏 (2003) 「臨床医のための神経病理 cotton wool plaque」 Clinical Neuroscience 21 : 620-621.
  8. O’Riordan S, et al (2002) “Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI whitematter abnormalities”, Neurology 59 : 1108-1110.
  9. Sherrington R, et al (1995) “Cloning of a gene bearing missense mutations In early-onset familial Alzheimer’s disease”, Nature 375 : 754-760.
  10. 渋谷誠ら (2002) 「痙性四肢麻痺と cotton wool plaque を呈した presenilin 1 遺伝子変異 (P284L) を伴う atypical Alzheimer の 1 剖検例」 Neuropathology 22suppl : 182.
  11. Tabira T, et al (2002) “Alzheimer’s disease with spastic paresis and cotton wool type plaques”, J Neurosci Res 70 : 367-372.
  12. Tanahashi H, et al (1996) “Sequence analysis of presenilin-1 gene mutation in Japanese Alzheimer’s disease patients”, Neurosci Lett 218 : 139-141.
  13. Takao M, et al (2002) “A novel mutation (G217D) in the Presenilin 1 gene (PSEN1) in a Japanese family : presenile dementia and parkinsonism are associated with cotton wool plaques in the cortex and striatum”, Acta Neuropathol 104 : 155-170.
  14. Verkkoniemi A, et al (2001) “Variant Alzheimer disease with spastic paraparesis: neuropathological phenotype”, J Neuropathol Exp Neurol 60 : 483-492.
  15. Yokota O, et al (2003) “Variability and heterogeneity in Alzheimer’s disease with cotton wool plaques: a clinicopathological study of four autopsy cases”, Acta Neuropathol 106 : 348-356.
-



**Early-onset familial Alzheimer's disease with a presenilin 1 mutation (G384A)  
associated with spastic paraparesis and cotton wool plaques :  
an autopsy case report**

Kenichi Oshima<sup>1)</sup>, Kuniaki Tsuchiya<sup>2)</sup>, Shuji Iritani<sup>1)</sup>, Kazuhiro Niizato<sup>1)</sup>,  
Toshiki Uchihara<sup>3)</sup>, Kyoko Suzuki<sup>4)</sup>, Chie Haga<sup>5)</sup>, Haruhiko Akiyama<sup>5)</sup>,  
Kenji Ikeda<sup>5)</sup>, Heii Arai<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Psychiatry, <sup>2)</sup> Laboratory Medicine and Pathology,  
Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

<sup>3)</sup> Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Neuroscience

<sup>4)</sup> Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine

<sup>5)</sup> Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry

<sup>6)</sup> Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine

An autopsy case of early-onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis and cotton wool plaques due to the presenilin-1 mutation (G384A). We report an autopsy case of early-onset familial Alzheimer's disease. The patient was a Japanese man with a positive family history of early-onset dementia due to the presenilin-1 mutation (G384A). He developed dullness of the legs at age 36. At age 38, he presented with difficulties in walking, loss of activity and memory, followed by dysarthria and dementia. He died at age 44. The brain weighed 1,330 g. Microscopic examination revealed the appearance of cotton wool plaques in the frontal, temporal and parietal lobes. They were intensely labeled with A $\beta$ 42 but partially with A $\beta$ 40. On electron microscopic examination, the cotton wool plaques consisted of paired helical filaments, structures of like synapse ending containing many vesicles and glial fibers, but did not contain amyloid fibrils.

---

Address correspondence to Dr. Kenichi Oshima, 2-1-1 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-0057, Japan