

日本における石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (小阪・柴山病)

鵜飼克行^{1,2)}, 小阪憲司³⁾

Katsuyuki Ukai, Kenji Kosaka

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) は、おもに初老期に発症するまれな認知症性神経変性疾患の1つである。日本以外の国での報告が極めて少ないのは、この疾患に関する認識が不十分であるため、見逃されている場合が多いのであろうと推測される。日本におけるDNTCの報告例を総括し、その臨床病理学的特徴と問題点を明らかとし、さらに新たな臨床診断基準を提唱する。

<索引用語：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC)、小阪・柴山病、Fahr病、特発性基底核石灰化症、臨床診断基準>

はじめに

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC) の世界初の症例報告論文は、名古屋大学精神医学教室の小阪憲司らによって発表された²⁷⁾。小阪の共同研究者であった柴山漠人らは3剖検例からなる最初の英語論文を発表した⁵¹⁾。のちに柴山らはこの疾患に対して“non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr’s syndrome”という病名を提唱したが⁵²⁾、現在一般的な呼称となったDNTCという病名は小阪が提唱したものである²⁹⁾。これらの業績から、この疾患は欧米では“Kosaka-Shibayama disease”とも呼ばれる。

この疾患の臨床病理学的特徴は、①Alzheimer病 (AD) と Pick病 (PiD) の特徴を併せもった

進行性の認知症、②Fahr病と類似した顕著な脳内石灰沈着、③側頭葉の著明な萎縮とグリオーシス、④多数の神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT) の出現、⑤老人斑の欠如、などである^{29,52)}。

I. 研究の方法および結果

1. 対象と方法

PubMed, Medline, JDREAM III, および医学中央雑誌を用いて、DNTCに関するすべての論文を検索した (2012年中頃まで)。これらの論文を詳細に検討した結果、剖検例は28例 (本邦26例)、臨床診断症例は23例 (本邦21例) であった。そのほかに、これらの症例を用いての多数の臨床神経病理学的・画像研究報告や総説があった。

著者所属：1) 総合上飯田第一病院老年精神科 2) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 3) クリニック医庵センター南

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文⁶⁸⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

2. 結果

1) わが国における DNTC 剖検報告 26 例 (表 1⁶⁸⁾)

初発年齢は平均 54.3 (42~77) 歳, 死亡時年齢は平均 66.5 (48~79) 歳, 罹病期間は平均 10.1 (2~30) 年であった. 男女比は 1:2.7 (7:19) で女性に多く, 家族発症が確認された例はなかった. 最も多かった初発症状は, AD と同様に記憶障害であった. その一方, 常同行為, 性格変化, 脱抑制, 考え不精など, PiD 類似の症状も認められた. 臨床診断名は, AD (6 例), PiD (5 例), 初老期痴呆 (5 例), 老年期精神病 (2 例), DNTC (1 例) であった (未記載 7 例).

平均脳重量は 995.2 (720~1,265) g であった. PiD 類似の限局性側頭葉萎縮が特徴的であり, 萎縮した部位には, AD と同様に多数の NFT の出現を認めた. 老人斑はほとんど認められず, 被殻・淡蒼球・小脳歯状核などに左右対称の著明な石灰化が認められた.

2) わが国における DNTC 臨床報告 21 例 (表 2⁶⁸⁾)

初発年齢は平均 64.6 (47~82) 歳, 男女比は 1:5.7 (3:17, 未記載 1) で女性に多く, 家族発症例はなかった (表 1 と表 2 の症例は重複していない). 臨床症状としては, 上記に加え, 幻覚, 妄想, 暴力, パーキンソン症状, ジスキネジアなど, 多彩な精神運動症状が認められた.

II. 考 察

1. 神経病理学的特徴

1) 側頭葉萎縮

限局的な側頭 (前頭) 葉萎縮は DNTC の最も特徴的な所見の一つであり, この点からは DNTC は前頭側頭葉変性症に分類されるといえる. 萎縮部位の白質は, 顕著な脱髄とグリオシスを伴っている. Kosaka は, DNTC では PiD とは異なり上側頭回や海馬も強く萎縮するとししたが, Tsuchiya らは, 上側頭回は比較的保たれると述べている⁶⁴⁾.

2) NFT

Ukai らは, DNTC における NFT の分布は AD

に類似しているが, 側頭葉では側頭極に近いほどその密度が増え, 細胞外の NFT (いわゆる ghost tangles) も多いことを指摘した⁶⁷⁾. Tanabe らは, 生化学的・免疫組織学的に検討し, DNTC の NFT は AD と同様であり, 3 リポートおよび 4 リポートタウからなることを見出した⁶⁰⁾.

3) Fahr 型の脳内石灰沈着

DNTC の脳内石灰沈着の病態や特発性基底核石灰化症 (IBGC) との関連などは不明である. IBGC には家族性の症例も多く, いくつかの原因遺伝子座が報告されている (詳細は省略, Nunomura 論文参照)⁴⁷⁾. これに対し, 家族性の DNTC はいまだ報告されていない. また, DNTC は, 進行性の認知機能低下, 限局性側頭葉萎縮, タウ病理などで, IBGC とは区別される.

Haraguchi らは, 他疾患と比べて高濃度の鉛蓄積を特徴的と指摘したが^{7,8)}, これを否定する報告もある^{11,12)}.

4) その他

① グリア細胞の原線維変化 (glial fibrillary tangle: GFT)

GFT は形態的に, thorn-shaped astrocyte, tuft-shaped astrocyte, coiled bodies の 3 種類に分類される. このうち, tuft-shaped astrocyte は進行性核上性麻痺に特徴的とされるが, Hashimoto らは DNTC でも見出されることを報告した⁹⁾.

② α -シヌクレイン

ほとんどの症例で α -シヌクレインの異常蓄積が認められている^{6,10,72)}. しかし, その分布は, レビー小体病とは異なり, NFT と相関している. また, Iwasaki らは比較的早期の DNTC 剖検例で α -シヌクレインの蓄積が認められなかったことから, DNTC では α -シヌクレインの蓄積は遅い段階で始まると推測している²²⁾.

③ TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)

Habuchi らは, ほとんどの症例で TDP-43 の異常蓄積が認められ, その分布は NFT と相関していることを報告した⁶⁾. 以上から, タウ, α -シヌ

表1 日本における石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病の剖検報告例

報告者（年）	死亡年齢	性	発症年齢	罹病期間	臨床診断	脳重量（g）	萎縮部位	石灰化部位
安藤ら（1965） ²⁾	59	F	48	11	PiD	1,100	T, I, F (R>L)	Pall
小阪ら（1973） ²⁷⁾	54	F	47	7	Pre-senile dementia	1,170	T (R>L)	Pall, Dent, Cerebellum
三好ら（1975） ³⁹⁾	57	M	53	4	AD	1,030	T, I, F (L>R)	Pall, Stria
黒田ら（1976） ³³⁾	48	F	45	3	AD	1,000	F, T (L>R)	Pall, Stria, Cerebellum
石野ら（1979） ¹³⁾	56	M	46	10	PiD	1,040	T, F (L=R)	Cerebral, Pall, Stria, Cerebellum
石野ら（1981） ¹⁴⁾	49	M	42	7	PiD	1,090	T (L=R)	Cerebral, Pall, Stria, Cerebellum
碁盤ら（1984） ⁴⁾	79	F	68	11	No record	720	T (L=R)	Cerebral, Pall, Stria, Cerebellum
Shibayama ら（1986） ⁵¹⁾	59	F	51	8	Pre-senile dementia	1,140	T (L=R)	Cerebral, Pall, Stria, Dent, Thal
Shibayama ら（1986） ⁵¹⁾	57	F	50	7	AD	1,050	F, T (L=R)	Cerebral, Pall, Stria, Dent, Thal
Shibayama ら（1986） ⁵¹⁾	56	M	52	4	PiD	1,260	T, F (L>R)	Cerebral, Pall, Stria, Dent, Thal
牧野ら（1990） ³⁶⁾	79	F	55	24	AD+VD	920	T (L=R)	Pall, Stria, Dent
岩井（1991） ²⁰⁾	64	F	56	8	Pre-senile dementia	1,000	T	Cerebral, Cerebellum
徐ら（1992） ²³⁾	72	F	64	8	PiD	970	F, T	Cerebral, Cerebellum
中山ら（1992） ⁴¹⁾	67	F	47	20	No record	915	T, F	Pall, Stria, Cerebellum
牧野ら（1993） ³⁷⁾	68	F	46	22	Pre-senile dementia	850	T, F	Cerebral, Pall, Dent,
Kosaka ら（1996） ³⁰⁾	70	F	64	6	Senile psychosis	1,265	T (mild)	Pall, Dent
竹内ら（1997） ⁵⁸⁾	73	M	59	14	DNTC	1,030	F, T	Cerebral, Pall, Stria, Thal, Cerebellum
氏平ら（1998） ⁶⁶⁾	65	F	55	10	AD	850	T	Pall, Stria, Cerebellum
Tanabe ら（2000） ⁶⁰⁾	59	F	45	14	Pre-senile dementia	940	F, T	No record
Tanabe ら（2000） ⁶⁰⁾	75	F	58	17	AD	850	T	No record
Ohzeki ら（2001） ⁴⁸⁾	72	F	42?	30?	No record	1,015	T	Cerebral, Pall, Stria, Cerebellum
Ikemura ら（2007） ¹⁶⁾	79	F	68	11	No record	720	F, T	+++
Iwasaki ら（2009） ²²⁾	70	M	66	4	Senile psychosis	1,100	T	Fahr-type
Matsuyama ら（2009） ³⁸⁾	87	F	No record	No record	No record	955	T	Pall, Cerebellum
Takeda ら（2010） ⁵⁶⁾	75	F	55	21	No record	900	F, T (mild)	Cerebral, Pall, Stria,
西田ら（2011） ⁴⁴⁾	79	M	77	2	No record	No record	(mild)	Cerebral, Pall, Cerebellum

AD : Alzheimer disease, Dent : dentate nucleus, DNTC : diffuse neurofibrillary tangles with calcification, F : frontal lobe, I : insula, Pall : pallidum, PiD : Pick disease, Stria : striatum, Thal : thalamus, T : temporal lobe
（文献 68 より引用）

表2 日本における石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病の臨床報告例

報告者 (年)	報告時年齢	性	発症年齢	臨床症状
池田ら (1994) ¹⁵⁾	65	F	58	memory disturbance, delusions, mutism, oral dyskinesia, semantic aphasia
李ら (1996) ⁵⁰⁾	68	F	63	memory disturbance, euphoria, confabulation
竹田ら (1997) ⁵⁷⁾	67	F	62	memory disturbance, delusions of theft, auditory hallucinations, mutism, semantic aphasia
数田ら (2000) ²⁴⁾	68	F	58	memory disturbance, Parkinsonism
野本ら (2002) ⁴⁶⁾	77	F	65	auditory hallucinations, memory disturbance, apathy, gait disturbance, oral dyskinesia
奥村ら (2002) ⁴⁹⁾	75	M	72	loss of consciousness, aggression, dementia, "Stehende Redensart"
Narita ら (2002) ⁴³⁾	79	F	75	visual hallucinations, irritability, disinhibition, memory disturbance, acalculia, stereotypy
Ito ら (2003) ¹⁹⁾	76	F	76	abnormal behavior, wandering, dementia, anomie aphasia
Naitoh ら (2004) ⁴⁰⁾	73?	No record	68	personality change, delusions of theft, anxiety, depression, dementia
藤澤ら (2004) ³⁾	83	F	82	prosopagnosia, dementia, wandering
北林ら (2005) ²⁵⁾	54	F	50	depression, delirium, irritability, abnormal behavior, dementia
下村ら (2005) ⁵⁴⁾	74	F	54?	delusions, auditory hallucinations, memory disturbance,
塚本ら (2006) ⁶⁵⁾	69	M	Unknown	delusions, hallucinations, aggression
難波ら (2007) ⁴²⁾	77	F	75	memory disturbance, antisocial behavior, physically violent, wandering
和田ら (2008) ⁶⁹⁾	72	F	65	memory disturbance, delusions of persecution, Parkinsonism
Suda ら (2009) ⁵⁵⁾	54	F	54?	memory disturbance, personality change, echolalia, stereotypy
小林ら (2011) ²⁶⁾	69	F	60	memory disturbance, wandering, Parkinsonism, oral tendency
羽瀨ら (2011) ⁵⁾	Over 70	F	Unknown	abulia, apathy
山本ら (2011) ⁷¹⁾	61	M	No record	stereotypy, selfish behavior
西尾ら (2011) ⁴⁵⁾	80	F	79	depression, spontaneity, disinhibition, dementia
Ikeuchi ら (2012) ¹⁷⁾	49	F	47	memory disturbance, personality change, Parkinsonism

(文献 68 より引用)

クレイン, TDP-43 の間の関連性が示唆され, その解明が待たれる.

④Plaque-like structure (PLS)

Terada らは, DNTC のみに出現する血管周囲の構造物を見出し, PLS と名付けて報告した⁶²⁾. この構造物は, コラーゲン線維やタウとも異なり, その主成分は現在のところ不明である.

2. 診断マーカー

1) 脳血流 SPECT

側頭前頭葉に強い血流低下を認める (FDG-PET では側頭前頭葉の糖代謝低下が報告されている)^{15,18,19,50)}. その一方, 石灰化の強い大脳基底核や小脳では意見の一致をみていない.

2) 髄液検査

髄液検査の報告は少なく, いまだに意見の一致

をみていない^{18,49,69}。

3. DNTC の臨床診断基準

1) 新しい DNTC の臨床診断基準の提案 (表 3)

DNTC の臨床診断基準は、岩井・柴山のグループによって²¹、さらに小阪によっても提案されている³¹。しかし、これらの臨床診断基準は、DNTC の臨床的特徴を列記しただけであった。そこで今回、改めて DNTC 剖検報告を検討して、新しい臨床診断基準案を作成した⁶⁸。その日本語訳 (寺田による) を表 3 に示す⁶³。

この臨床診断基準は、1 つの必須な特徴 (認知機能低下)、3 つの中核的特徴 (①Fahr 型の脳内石灰沈着、②側頭葉・前頭葉症候群、③両側性の限局性側頭葉萎縮)、および 6 つの支持的特徴からなり、probable DNTC と診断するためには、Fahr 型の脳内石灰沈着と側頭葉・前頭葉症候群、または Fahr 型の脳内石灰沈着と限局性側頭葉萎縮を満たす必要があるとした。Possible DNTC と診断するためには、Fahr 型の脳内石灰沈着を認めるのみでよい。

FDG-PET や髄液検査所見はいまだ報告数が少ないため、将来の課題とした。

2) 新しい臨床診断基準案について

新しい臨床診断基準の 3 つの中核的特徴のうち、Fahr 型脳内石灰沈着と両側性限局性側頭葉萎縮は、頭部 CT (または MRI) 画像によって診断されることになる。ところで、DNTC 剖検報告 26 例のうち、頭部 CT が実施され、その所見が記載されたものは 9 例にすぎない^{4,20,23,36,39,51,58,66}。この 9 例全例で、限局性側頭葉萎縮の画像所見が記載されていた。一方、この 9 例のうち、側頭葉・前頭葉症候群の臨床症状所見が明確に記載されていたものは 4 例であった^{23,51,58}。この臨床診断基準の感度・特異度はともに未検証であり、今後検証されるべき課題である。

4. 早期 DNTC 剖検例

世界の DNTC 剖検例 28 例のうち、2 例が早期の DNTC 症例であった。Kosaka らは、軽度の記

憶障害を認めた 70 歳女性の剖検報告で、海馬・海馬傍回・扁桃核に多数の NFT を認めたと記載している³⁰。また、Langlois らは、64 歳女性の剖検例を報告し、海馬・海馬傍回に多数の NFT を認めたと記載している³⁵。わずか 2 例からの推測であるが、DNTC のタウ病理は AD と同様に、海馬・海馬傍回・扁桃核から始まるのであろうと思われる。

5. DNTC は日本に多いのか？

報告された DNTC 症例のほとんどが、わが国の症例である理由は不明である。1 つの可能性として、欧米では、DNTC 症例が Fahr 病として報告されているのかもしれない。例えば、Avrahami らは、32 例の Fahr 病患者のうち、15 例に認知症が認められたと報告している¹。この 15 例のなかに、DNTC が含まれている可能性がある。一方、NFT が認められない Fahr 病の剖検報告も多数存在する。おそらく、DNTC や前述した家族性 IBGC 以外にも、Fahr 病にはいくつかの疾患が含まれているのであろう。

6. 本論文の意義、苦勞した点など

DNTC の総説は、これまでもいくつか発表されている。例えば、1992 年の小阪²⁸、1994 年の柴山⁵³、1996 年の竹内・柴山⁵⁹、1997 年の Kosaka³²、2001 年の田辺・黒田⁶¹、2006 年の横田ら⁷³、2010 年の Kuroda ら³⁴、2011 年の藁谷⁷⁰ による総説などである (著者らの後に発表された総説としては、2016 年の寺田による優れた総説があり⁶³、これには 2015 年までの文献による新見解が加えられている)。また、DNTC の優れた臨床診断基準としては、前述した岩井・柴山らによるものがある²¹。この状況で著者らが新たな総説を記したのは、欧米では DNTC の知名度がいまだに低いことが大きい。これまでの DNTC の臨床診断基準が日本語で書かれていたこともあり、英文で新しい診断基準案を作成した。欧米での DNTC への注目がより高まり、その結果、症例報告が多数発表されることを期待している。

表3 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) の臨床診断基準

-
1. DNTC の診断に必須な特徴 (probable, possible とともに)
 - ・認知症がある. 具体的には, 進行性の認知機能低下を認め, そのために社会的または職業的機能に障害をきたしている.
 - ・記憶障害は, 初期には目立たないこともあるが, 進行とともに明らかになるのが典型的である.
 2. 中核的特徴

Probable DNTC と診断するためには, A+B または A+C を満たす必要がある. Possible DNTC と診断するためには, A のみでよい.

 - A. CT 像にて, 基底核と歯状核に (両方またはどちらかに), 両側性に, 明らかな石灰化を認める (Fahr 型石灰化)
 - B. 側頭葉・前頭葉症候群を認め, そのために社会的または職業的機能に障害をきたしている
 - C. CT または MRI 像にて, 両側性に, 側頭葉または側頭前頭葉の限局性萎縮を認める
 3. 支持的特徴

よく認められる所見であるが, 診断的な特異性は不明である.

 - ・初老期発症
 - ・病識の欠如
 - ・自発性の喪失
 - ・錐体外路徴候
 - ・血清カルシウム (Ca)・リン (P) や副甲状腺ホルモンは正常範囲内
 - ・SPECT でびまん性の血流低下, 特に両側の側頭前頭葉に目立つ
 4. 以下の所見を認める際には, DNTC の診断は疑わしい
 - ・局所性の神経徴候あるいは脳画像上から, 脳血管障害が明らかである.
 - ・臨床像を, 一部分あるいはすべて, 説明することが可能な他の疾患あるいは脳障害がある.
 - ・初期から, けいれん発作や歩行障害が目立つ.
-

(文献 68より引用. 寺田訳⁶³⁾)

苦労した点は, 症例を集めるにあたり, 現在では DNTC と一般的に呼ばれるこの疾患には, 別名・類似疾患名での報告が多かったことがある. 例えば, Fahr 病, 非定型初老期痴呆, 脳内石灰化症などである. また, まれな疾患であるため, 1つの症例がいろいろな視点から検討されて複数の論文に繰り返し用いられていることが多く, 症例の異同の判定には苦労をした. よって, 著者らが誤認・見過ごしている症例もあるかもしれないので, 忌憚のないご指摘をいただけたら幸いである (著者らが認識できたすべての症例を, 表1・表2・文献に掲載した⁶⁸⁾).

おわりに

— 展 望 —

DNTC 患者脳の生化学的な検討は, ほとんどなされていない. 例えば, DNTC ではマイネルト基底核の障害も大きいので, 脳内アセチルコリン濃

度は AD と同様に低下していると推定することはできるが, 実証はされていない. また, 上述したさまざまな神経病理学的所見や診断マーカー, 例えば, PLS や tuft-shaped astrocyte, α -シヌクレインや TDP-43 の生成分布過程, 脳脊髄液中のタウ蛋白, FDG-PET 所見, 大脳基底核や小脳の血流低下の有無なども, さらに調査・検討されるべきである. これらの問題が解決された暁には, 著者らが提案した新しい臨床診断基準も, さらに改訂が必要となろう.

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反はない.

謝 辞 本論文の執筆に際しアドバイスをいただき, また筆頭著者に DNTC の神経病理を直接にご指導いただいた柴山漠人先生 (あさひが丘ホスピタル) に対し, 衷心より御礼申し上げます.

文 献

- 1) Avrahami, E., Cohn, D. F., Feibel, M., et al. : MRI demonstration and CT correlation of the brain in patients with idiopathic intracranial calcification. *J Neurol*, 241 ; 381-384, 1994
- 2) 安藤 丞, 岡庭 武, 橋 勝也 : Pick 病の 1 剖検例. *神経研究の進歩*, 9 ; 181-182, 1965
- 3) 藤澤道子, 三浦久幸, 遠藤英俊 : 脳内石灰化を伴うびまん性神経原線維変化型痴呆と考えられた 1 例. *Geriat Med*, 42 ; 481-485, 2004
- 4) 基盤芳久, 山之内博, 東儀英夫ほか : 多発性脳梗塞と広汎な類石灰化を伴った非定型老年痴呆の 1 剖検例. *神経内科*, 20 ; 148-156, 1984
- 5) 羽瀨知可子, 入谷修司, 梅田健太郎ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTE) が疑われる長期臨床経過報告. *老年精神医学雑誌*, 22 ; 244, 2011
- 6) Habuchi, C., Iritani, S., Sekiguchi, H., et al. : Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification : With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. *J Neurol Sci*, 301 ; 77-85, 2011
- 7) Haraguchi, T., Ishizu, H., Kawai, K., et al. : Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (a form of dementia) : X-ray spectrometric evidence of lead accumulation in calcified regions. *Neuroreport*, 12 ; 1257-1260, 2001
- 8) Haraguchi, T., Ishizu, H., Takehisa, Y., et al. : Lead content of brain tissue in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTE) : the possibility of lead neurotoxicity. *Neuroreport*, 12 ; 3887-3890, 2001
- 9) Hashimoto, N., Takeuchi, T., Ishihara, R., et al. : Glial fibrillary tangles in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Acta Neuropathol*, 106 ; 150-156, 2003
- 10) Hishikawa, N., Hashizume, Y., Ujihira, N., et al. : α -Synuclein-positive structures in association with diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 29 ; 280-287, 2003
- 11) Ide-Ektessabi, A., Kawakami, T., Ishihara, R., et al. : Investigation on metal elements in the brain tissue from DNTE patients. *J Electron Spectroscopy Related Phenomenon*, 137-140 ; 801-804, 2004
- 12) 石原良子, 入谷修司, 柴山漢人ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病の脳内における金属元素の検討. *Neuropathology*, 25 (Suppl) ; 126, 2005
- 13) 石野博志, 森定 諒 : 無数の神経原線維変化を伴った Pick 病の 1 例. *臨床神経学*, 19 ; 197-203, 1979
- 14) 石野博志, 須藤浩一郎, 今岡信夫ほか : 感覚性失語をきたし神経原線維変化を伴った Pick 病の 1 例. *精神医学*, 23 ; 277-283, 1981
- 15) 池田 学, 田辺敬貴, 森 隆志ほか : 特異な初老期痴呆症の 1 例—Alzheimer 病・Pick 病との比較検討—. *脳神経*, 46 ; 175-181, 1994
- 16) Ikemura, M., Saito, Y., Arai, T., et al. : Two autopsied cases of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTE). *Neuropathology*, 27 ; 190, 2007
- 17) Ikeuchi, T., Katsui, T., Kasuga, K., et al. : Parkinsonian features in a patient with diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTE). *Parkinsonism Relat Disord*, 18 ; 649-650, 2012
- 18) Isobe, K., Urakami, K., Shoji, M., et al. : Intracranial calcification with IgG λ M-protein-anemia : a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64 ; 561-568, 1998
- 19) Ito, Y., Kato, T., Suzuki, T., et al. : Neuroradiologic and clinical abnormalities in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka-Shibayama disease). *J Neurol Sci*, 209 ; 105-109, 2003
- 20) 岩井 清, 岩瀬正次, 小林 宏ほか : Fahr 症候群を伴う非定型痴呆の 1 例. *Neuropathology*, 11 ; 401-402, 1991
- 21) 岩井 清, 柴山漢人, 竹内 徹ほか : Fahr 症候群を伴う非アルツハイマー非ピック痴呆症 (NANPDF) の臨床診断基準について. *老年精神医学雑誌*, 7 ; 189-197, 1996
- 22) Iwasaki, Y., Ito, M., Mori, K., et al. : An autopsied case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification : Early stage pathologic findings. *Neuropathology*, 29 ; 697-703, 2009
- 23) 徐 沐群, 柴山漢人 : Fahr 症候群を伴う非定型痴呆の 1 例. *精神雑誌*, 94 ; 99, 1992
- 24) 数田俊成, 須田南美, 神田武政ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病と考えられる 1 臨床例. *臨床神経学*, 40 ; 529, 2000
- 25) 北林百合之介, 上田英樹, 柏由紀子ほか : 多彩な精神症状を呈した初期の Diffuse neurofibrillary tangles with calcification が疑われる 1 臨床例. *精神医学*, 47 ; 897-900, 2005
- 26) 小林清樹, 齊藤正樹, 館農 勝ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTE) が疑われた 1 例—最新の画像診断技術を用いた機能画像所見を含めて—. 精

神科, 18; 223-233, 2011

27) 小阪憲司, 柴山漢人, 小林 宏ほか: 分類困難な初老期痴呆症の1剖検例. 精神経誌, 75; 18-35, 1973

28) 小阪憲司: アルツハイマー病, ピック病, Fahr 病の特徴を有する初老期痴呆症—「石灰沈着を伴う瀰漫性皮質性神経原線維変化病」の提唱—. 老年精神医学雑誌, 3; 743-750, 1992

29) Kosaka, K.: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57; 594-596, 1994

30) Kosaka, K., Ikeda, K.: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification in a non-demented woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61; 116, 1996

31) 小阪憲司: 非アルツハイマー型変性性痴呆, 老年期痴呆, 11; 63-70, 1997

32) Kosaka, K.: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics* (ed. by Iqbal, K., Winblad, B., et al.). John Wiley & Sons Ltd, Chichester, p.181-183, 1997

33) 黒田重利, 庄盛敦子, 立石 潤: 非定型な Alzheimer 病の1剖検例. 脳と神経, 28; 389-395, 1976

34) Kuroda, S., Ishizu, H., Terada, S., et al.: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Neuropsychiatric disorders* (ed. by Miyoshi, K., Morimura, Y., et al.). Springer, Tokyo, p.271-278, 2010

35) Langlois, N. E. I., Grieve, J. H. K., Best, P. V.: Changes of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTEC) in a woman without evidence of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 59; 103, 1995

36) 牧野 裕, 藤島敏一, 加瀬光一ほか: 側頭葉萎縮, 神経原線維変化, Fahr 病変の認められた非定型初老期痴呆症の1剖検例. 臨床精神医学, 19; 529-534, 1990

37) 牧野 裕, 水上勝義, 小林一成ほか: 側頭葉萎縮, 神経原線維変化, 石灰沈着を認めた非定型初老期痴呆の1剖検例. 臨床精神医学, 22; 1023-1029, 1993

38) Matsuyama, Z., Akatsu, H., Hori, A., et al.: A case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTEC) with Parkinson disease. *Neuropathology*, 29; 368, 2009

39) 三好功峰, 神谷重徳: 多数の神経原線維変化と Pick 病様の限局性脳萎縮をみた初老期痴呆の1例. 臨床神経, 15; 827-833, 1975

40) Naitoh, H., Hirata, M., Narita, T., et al.: Five-year progressive course of a dementia with diffuse neurofibril-

lary tangles with calcification with the onset of anxiety and depression. *Psychogeriatrics*, 4; A27-28, 2004

41) 中山 宏, 上杉秀二, 安藤 喬ほか: 多数の神経原線維変化と高度の石灰沈着を示した非定型痴呆の1剖検例. *Neuropathology*, 12; 221, 1992

42) 難波理可, 石津秀樹, 池田研二ほか: 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTEC) が疑われる1例. 精神経誌, 109; 95, 2007

43) Narita, K., Murata, T., Ito T., et al.: A case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56; 117-120, 2002

44) 西田尚樹, 畑由紀子: diffuse neurofibrillary tangles with calcification と考えられた1剖検例. 日本病理学会誌, 100; 397, 2011

45) 西尾友子, 内門大丈, 近藤大三ほか: うつ病で発症し, 徐々に認知機能低下が明らかとなり diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTEC) が疑われた1例. *Dementia Japan*, 24; 324, 2011

46) 野本信篤, 杉本英樹, 井口裕章ほか: びまん性神経原線維変化病の経過を示した Fahr 病の1例. 臨床神経, 42; 745-749, 2002

47) Nunomura, A.: Idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) and dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70; 129-130, 2016

48) Ohzeki, M., Shibayama, H., Mizuno, Y., et al.: An autopsied case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTEC) with amyloid angiopathy. *Neuropathology*, 21 (Suppl); A14, 2001

49) 奥村匡敏, 北端裕司, 志波 充ほか: 髄液中アミロイドβ蛋白・タウ蛋白を検討しえた石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTEC) の1例. 精神医学, 44; 555-557, 2002

50) 李 鋒, 西村 徹, 井関栄三ほか: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification の1臨床例. 精神医学, 38; 91-93, 1996

51) Shibayama, H., Kobayashi, H., Iwase, S., et al.: Unusual cases of presenile dementia with Fahr's syndrome. *Jap J Psychiatr Neurol*, 40; 85-100, 1986

52) Shibayama, H., Kobayashi, H., Nakagawa, M., et al.: Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clin Neuropathol*, 11; 237-250, 1992

53) 柴山漢人: 非定型痴呆—Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome について—. 老年期痴呆研究会誌, 7; 73-82, 1994

- 54) 下村辰雄, 石川博康：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病が臨床的に疑われた1症例. 臨床神経, 45 ; 465, 2005
- 55) Suda, S., Ueda, M., Sakurazawa, M., et al. : Clinical and neuroradiological progression in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *J Clin Neurosci*, 16 ; 1108-1114, 2009
- 56) Takeda, N., Ishizu, H., Ikeda, K., et al. : An autopsied case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Neuropathology*, 30 ; 329, 2010
- 57) 竹田礼子, 井関栄三, 小阪憲司ほか：幻覚妄想を伴う「石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病」の疑われる1臨床例. 精神医学, 39 ; 67-72, 1997
- 58) 竹内 徹, 柴山漢人, 石原良子ほか：特異な白質所見を伴う非定型痴呆の1剖検例. *Neuropathology*, 17 ; 277, 1997
- 59) 竹内 徹, 柴山漢人：アルツハイマー神経原線維変化と脳内石灰化を伴った痴呆の症例. 治療学, 30 ; 1061-1066, 1996
- 60) Tanabe, Y., Ishizu, H., Ishiguro, K., et al. : Tau pathology in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC) : biochemical and immunohistochemical investigation. *Neuroreport*, 11 ; 2473-2477, 2000
- 61) 田辺康之, 黒田重利：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC). *Dementia Japan*, 15 ; 8-15, 2001
- 62) Terada, S., Ishizu, H., Tanabe, Y., et al. : Plaque-like structures and arteriosclerotic changes in “diffuse neurofibrillary tangles with calcification” (DNTC). *Acta Neuropathol*, 102 ; 597-603, 2001
- 63) 寺田整司：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC). 老年精神医学雑誌, 27 ; 67-74, 2016
- 64) Tsuchiya, K., Nakayama, H., Haga, C., et al. : Distribution of cerebral cortical lesions in diffuse neurofibrillary tangles with calcification : a clinicopathological study of four autopsy cases showing prominent parietal lobe involvement. *Acta Neuropathol*, 110 ; 57-68, 2005
- 65) 塚本竜生, 本岡大道, 近間浩史ほか：Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病)が疑われた1例. 九州神経精神医学, 52 ; 205-206, 2006
- 66) 氏平伸子, 橋詰良夫：脳の石灰化とtangleを伴う痴呆. 神経内科, 49 ; 407-415, 1998
- 67) Ukai, K., Shibayama, H., Ishihara, R., et al. : Distribution of neurofibrillary tangles in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 ; 646-651, 2009
- 68) Ukai, K., Kosaka, K. : Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka-Shibayama disease) in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70 ; 131-140, 2016
- 69) 和田 健, 佐々木高伸, 日域広昭ほか：髄液中リン酸化タウ蛋白の上昇を認めた石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) の1例. 神経内科, 69 ; 472-477, 2008
- 70) 藁谷正明：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病. 日本臨床, 69 ; 451-454, 2011
- 71) 山本蓉子, 森 崇明, 櫻林哲雄ほか：発症初期から臨床症状を観察し得た石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) の1例. 精神経誌, 113 ; 520, 2011
- 72) Yokota, O., Terada, S., Ishizu, H., et al. : NACP/ α -synuclein immunoreactivity in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC). *Acta Neuropathol*, 104 ; 333-341, 2002
- 73) 横田 修, 土田邦秋：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification). 臨床検査, 50 ; 1160-1167, 2006