

図 2.3.3. 発語失行が前景に立った PSP(症例 3)の病理所見

肉眼的には、大脳半球の表面からの観察(A)では中心前回(矢印)では中心前回優位の萎縮を認めた。組織学的には、中心前回に強調されたグリオシスを認め(B, 抗 GFAP 抗体免疫染色, Bar=1mm)、抗リン酸化タウ抗体(AT8)で皮質には神経原線維変化/プレタングル、ニューロロレスレッド, Tufted astrocyte, Coiled body を認め、白質では Coiled body が主体であった。RD3 では陽性所見を認めなかった。RD4 では AT8 の所見がより多数認められ、それに加えて繊細な突起を多数認めていた(C, D, E: 中心前回皮質, C: 抗リン酸化タウ抗体(AT8)免疫染色, D: 抗 3R タウ抗体(RD3)免疫染色, E: 抗 4R タウ抗体(RD4)免疫染色, F, G, H: 中心前回皮質直下白質, F: 抗リン酸化タウ抗体(AT8)免疫染色, G: 抗 3R タウ抗体(RD3)免疫染色, H: 抗 4R タウ抗体(RD4)免疫染色, Bar=50µm)。

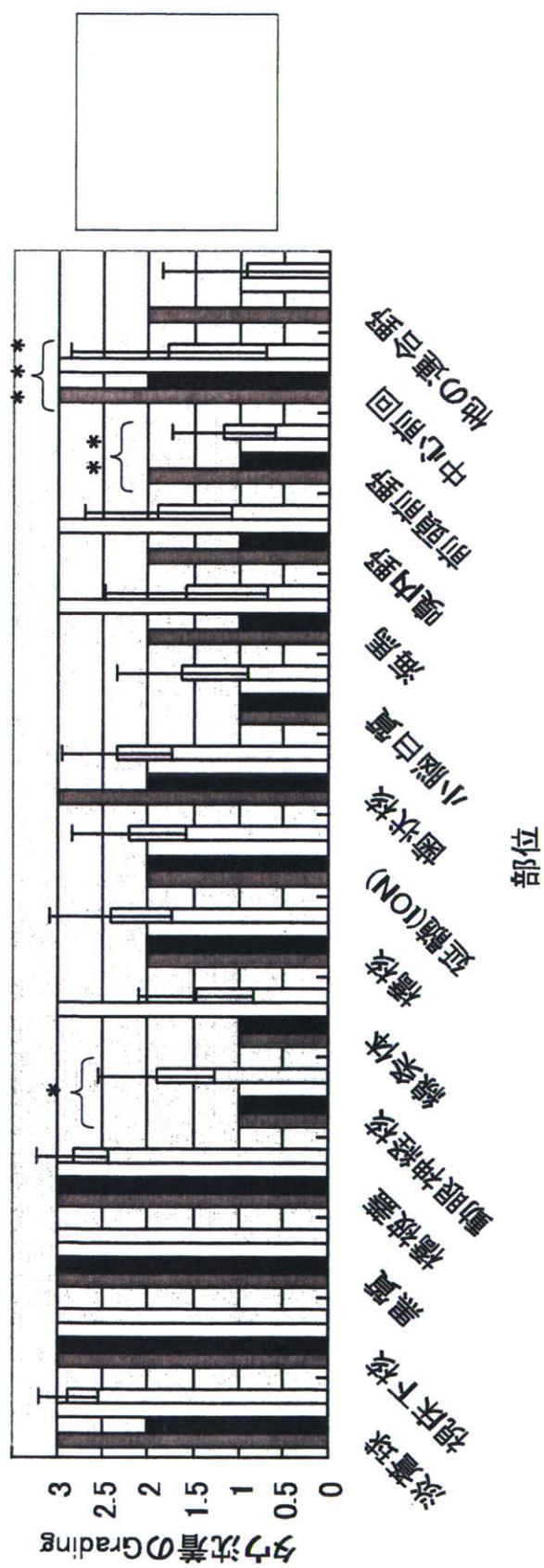


図 2.3.4.3 症例のタウ沈着 Grading と Typical PSP の平均値の比較

提示した3症例は Typical PSP の平均値と比較して、動眼神経核(*)の Grading が軽度で、Atypical PSP の特徴を持っている。また、中心前は3例とも高い(***)。前頭前野では、症例1の Grading は高度であったが、症例2, 3 はむしろ Typical PSP の平均値を下回る結果となった。

IV. PSPにおける認知症責任病巣の機能画像での確認-剖検確認例によるパイロットスタディ-

1. はじめに

本章では、2.1.でまず、PSP固有の認知症責任病巣として、中心前回が抽出され、2.2.で極端な症例を提示し、2.3.ではこの部分のタウ沈着はPSP病理の分布のバリエーションであることを分子病理の観点から示した。しかし、病理では症状を良く見られていた時期から剖検までの間隔があるため、実際に症状を呈していた時期の病理を反映しているとは必ずしもいえないと思われる。また、後方視的研究であるため、神経心理検査などの臨床マーカーの統一が困難で、CDRなどの大まかな指標に頼らざるを得ない。そこで本項では、剖検診断が確定しているPSPの生前の画像所見を検討することで、病理検索で得た所見が臨床マーカーとして役立つ可能性があるか確認することを少数例ながらパイロットスタディとして試みた。

2. 方法

(1) 対象(表 2.4.1.)

高齢者ブレインバンク連続剖検例にてPSPの病理を持つ71例中、生前にFDG-PETを施行されていた8例(男性7例女性1例、剖検時 78.0 ± 9.5 歳、64~91歳)を対象とした。発症年齢は 70.6 ± 9.32 歳(58~83歳)、経過は 7.3 ± 3.01 年(4~12年)。臨床的には典型的なPSPは4例、非典型例が4例であった。死因は肺炎が2例、心血管系の疾患が3例、癌が2例、外傷が1例であった。神経病理学的には、Pure PSPの中で、Typical PSPが2例、Atypical PSPが3例であった。Combined Typical PSPが3例あり、2例がアルツハイマー病病理、1例が嗜銀顆粒性認知症病理の合併であった。

(2) PET画像取得

PETカメラには、HEADTOME-IV (H4) scanner (Shimadzu, Kyoto, Japan)を症例1-5に、HEADTOME-V (H5) scanner set 2400W (Shimadzu, Kyoto, Japan)を症例6-8に使用した。H4では6.5 mm 間隔14スライスの体軸断層画像を2次元収集モードで、H5では3.125 mm 間隔50スライスの体軸断層画像を3次元収集モードで撮影した。Tracerには、糖代謝の評価のため、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)を全例に用いた。FDG検査では、5時間以上の絶食後に約130MBqのFDGを静脈内投与しベッド上で安静保持、投与後45分後からH4では12分間、H5では6分間の撮影を行った。この画像はsokoloffのモデルに従って測定を行って得た定量的局所脳ブドウ糖代謝率画像とほぼ一致した分布をしていることが知られており、相対的局所脳糖代謝画像と見なすことができる。

(3) PET 統計画像処理

PET 画像は Matlab (Mathworks., Sherborn, MA, USA)上で統計学的パラメトリックマッピングソフトウェア(SPM2)を用いて処理、解析した。統計学的パラメトリックマップは一般線形モデルと理論的 Gaussian field を組み合わせて局所的効果について統計的推定を行った。全ての PET 画像を FDG-PET の自家製テンプレートをを用いて Montreal 神経研究所が作成した標準テンプレートへ解剖学的標準化を行い、統計処理の前にノイズに対する信号比を上げるため Gaussian フィルターによる平滑化(FWHM(最大半値幅):16mm)を行った。

適切な design matrix を定めた後、各 voxel において subject 効果および group 効果を一般線形モデルに従い推定した。正規化については(compare-populations:1scan 1subject (2 サンプルの t 検定))、全体の標準化には(global normalization proportional scaling)を選択した。SPM(Z)上の統計的推定値は Gaussian 空間の理論を用いて補正した。部位特異性の group effect についての仮説を検定するために、推定値は線形対比を用いて比較した。[116, 118]

認知症を認めた 6 例(D+)、認めなかった 2 例(D-)について、群間比較を行った。例数が少なく、疾患脳の中での比較になるため、PSP では比較的変性を免れる後頭葉により基準化した画像を作り視覚的に比較した。統計学的には、後頭葉の測定値を 10 としたときの中心前回の測定値を求め、Mann-Whitney U 検定(正確検定)を用い有意確率 0.05 未満で検定した。

3. 結果 (図 2.4.1., 2.4.2.)

FDG-PET の後頭葉により基準化した認知症あり(D+, 上段)症例、認知症なし(D-, 下段)症例の平均画像(図 2.4.1.)の目視では、D-症例に比べて D+症例の前頭葉における糖代謝低下が確認され、中心前回の代謝低下も認めた。

後頭葉を 10 としたときの中心前回の数値を D+, D-群で比較(図 2.3.2.)したところ、D+群は D-群より糖代謝が低下しており、有意差を認めた。

4. 考察

PSP における認知機能障害の責任病巣として病理学的所見から抽出された中心前回のタウ病理に対応する所見として、同部位の糖代謝低下を FDG-PET で確認した。FDG-PET の画像標準化には、全脳平均や小脳、視床が用いられることが多いが、PSP では広範囲にタウ病理を認め[2]、視床もよく侵される部位のひとつである[119]。PSP 病変の少ない後頭葉を用いることで少数例でも有意差が確認できたと考えられる。

PSP の PET 所見の報告は多いが、剖検確認例は非常に少ないため、同様の研究が無く、重要なデータであると考えられる。しかし、少数例での検討でありあくまでパイロットスタディという位置づけになる。今後の症例蓄積が必要と考えられる。

表 2.4.1. FDG-PET を生前施行した PSP8 症例の Demographic data

症例	死亡年齢	性別	発症年齢	発症から FDG-PET(年)	罹病期間(年)	最終 ADL	主症状	認知症(D)	死因	神経病理診断
1	91	F	83	4.5	8	車椅子	寡動	-	大動脈解離	Atypical PSP
2	70	M	58	8.58	12	寝たきり	典型的 PSP	+	肺炎	Typical PSP
3	79	M	72	2.75	7	車椅子	認知症	+	心筋梗塞	Combined Typical PSP (AD 合併)
4	86	M	76	5	10	寝たきり	非流暢性失語 (発語失行主体)	+	肺炎	Atypical PSP
5	64	M	60	1.75	3.5	介助歩行	典型的 PSP	-	心筋梗塞	Typical PSP
6	80	M	71	8.58	9	車椅子	典型的 PSP	+	肝細胞癌破裂	Combined Typical PSP (DG 合併)
7	69	M	64	2.5	5	寝たきり	典型的 PSP	+	食道癌	Combined Typical PSP (AD 合併)
8	85	M	81	1.43	4	車椅子	小脳失調	+	外傷による失血	Atypical PSP

注) FDG: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, Fdopa: 6-¹⁸F-fluoro-L-DOPA, NMSP: ¹¹C-N-methylspiperon、CFT: 2β-carbomethoxy-3β-(4-¹¹C-fluorophenyl)tropane, RAC: ¹¹C-raclopride、AD: アルツハイマー病、DG: 嗜銀顆粒性疾患

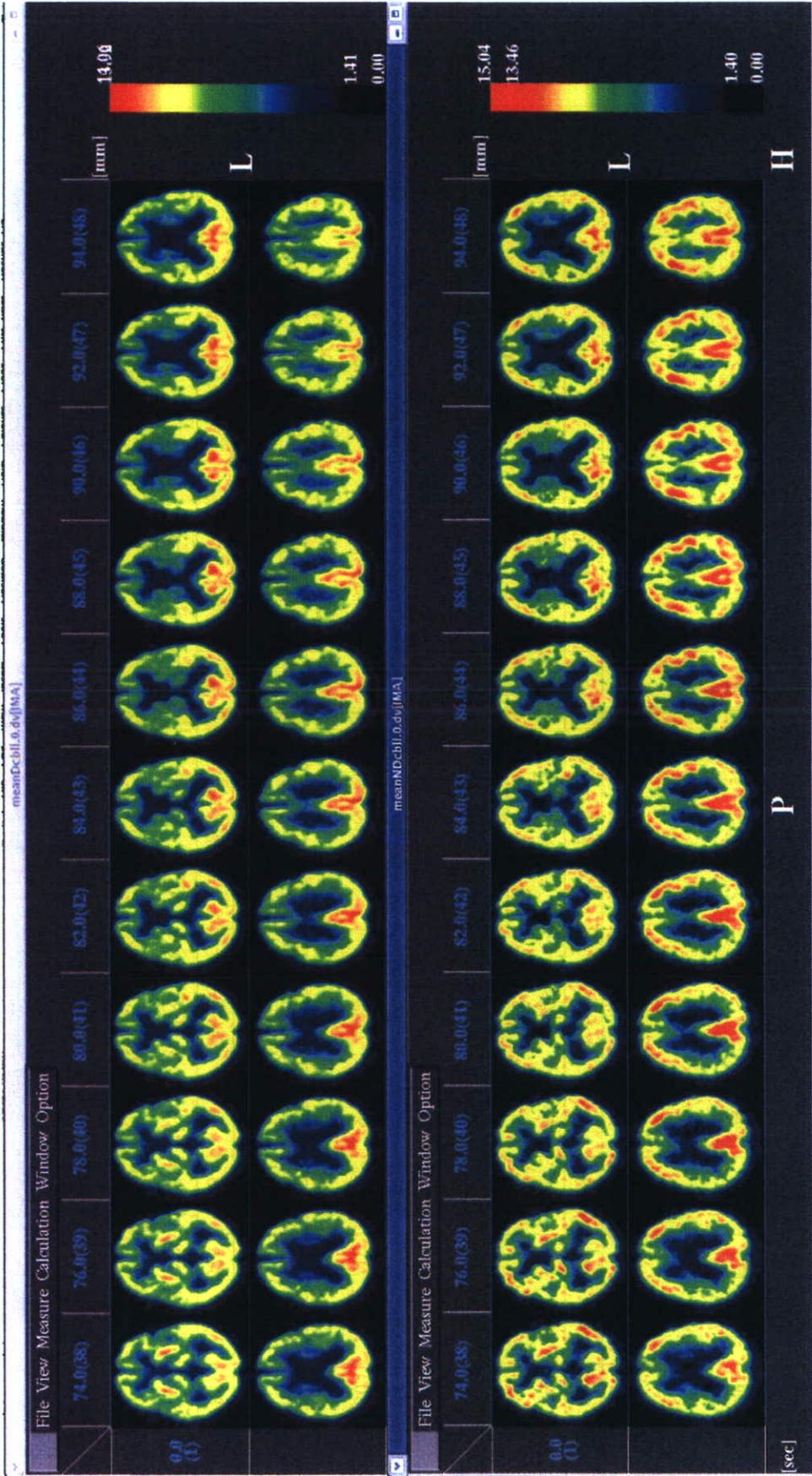


図 2.4.1. FDG-PET の後頭葉により基準化した認知症あり (D+, 上段)症例、認知症なし (D-, 下段)症例の平均画像
 目視では、D-症例に比べて D+症例の前頭葉における糖代謝低下が確認される。中心前回の代謝低下も認められる。

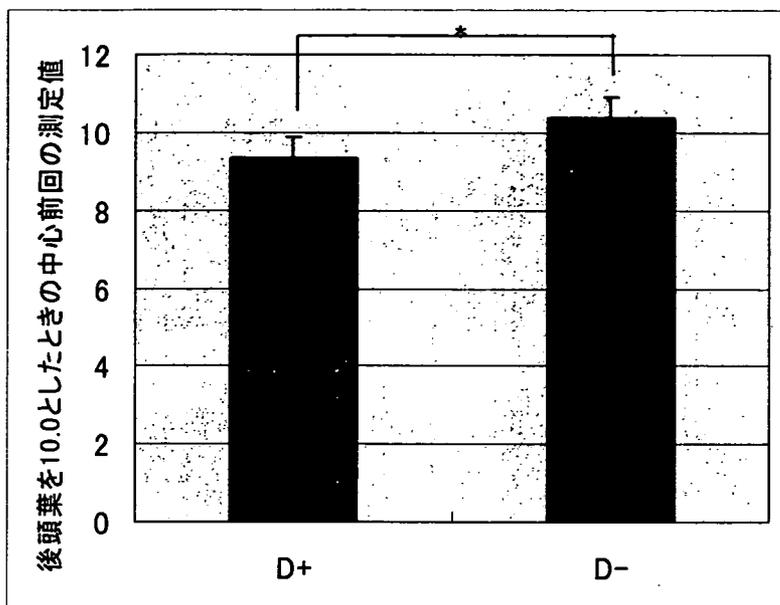


図 2.4.2. FDG-PET の後頭葉により基準化した認知症あり(D+)症例、認知症なし(D-)症例の中心前回の測定値の平均値

* D+症例は D-症例に比較して有意に中心前回の測定値が低い(p<0.05, Mann-Whitney U 検定, 正確検定)。

第三章．小脳症状初発例の検討

1. はじめに

PSPにおける認知症の責任病巣について、抗タウ抗体免疫染色による Grading を用いて、その責任病巣が中心前回から前頭前野を中心とする前頭葉皮質にあることを示した。高齢者ブレインバンクの PSP 病理を持つ 71 例中に小脳症状で初発した症例が 4 例存在し、いずれも Atypical PSP であった。この責任病巣が PSP に内在する病理であるかをこれまでの検討で PSP の特徴を見出すことのできた 3 つの抗タウ抗体(抗リン酸化タウ(AT8), 抗 3R タウ(RD3), 抗 4R タウ(RD4)抗体)免疫染色を用いて検討した。

2. 方法

(1) 高齢者ブレインバンク例での検討：

(1-1) 対象

高齢者ブレインバンクの剖検確認 PSP 71 例中 Pure PSP 39 例を、小脳症状のある無しで分類し検討した。

(1-2) 方法

二章で用いた抗リン酸化タウ抗体(AT8)免疫染色によるタウ沈着の Grading を NINDS 病理診断基準評価部位に小脳白質を加えて実施し、小脳症状のある症例、無い症例について、部位ごとの Grading の平均を比較した。有意差の検定には Mann-Whitney U 検定 ($p < 0.05$, 正確検定) を用いた。また、歯状核について、抗リン酸化タウ抗体(AT8)に加えて、抗タウアインフォルム特異抗体(RD3, RD4)免疫染色を行い、評価した。

(2) 小脳症状で初発した症例の共通項の検討

(2-1) 対象

高齢者ブレインバンクの剖検確認 PSP 71 例から 4 例、東大附属病院連続剖検例中進行性核上性麻痺 4 例中 1 例が、小脳症状の初発例であり、これらの共通項の抽出を試みた。

(2-2) 方法

(A) 臨床経過

高齢者ブレインバンクの症例については、前述の高齢者ブレインバンクプロトコールに従い、二人以上の神経内科専門医が臨床診断、罹病期間について判断した結果を、さらに学位取得候補者が第三の判定者として最終的に評価した。東大附属病院例は神経内科症例で、臨床病歴・画像、及び複数の担当医から臨床情報を得、2007年1月29日開催の東京大学附属病院神経内科・病理・高齢者ブレインバンク合同 神経CPCで総合的に評価した。

(B) 形態・機能画像

3例でPETが施行された。症例2は¹⁵O-Gas PETにて酸素代謝率を測定、症例4、5では¹⁸F-fluorodeoxyglucose (以下FDG) PETにて糖代謝を評価、ドパミンニューロンの節前機能・節後機能評価として、症例4では¹¹C-2β-carbomethoxy-3β-(4-¹¹C-fluorophenyl)tropane (以下CFT) / ¹¹C-raclopride (以下RAC)のセット、症例5では、6-¹⁸F-fluoro-L-DOPA (以下FDOPA) / ¹¹C-N-methyl spiperon (以下NMSP)のセットで、ドパミンPETを行いMRIと比較、評価した。PSPの診断基準としては、PETでは前帯状回・前頭弁蓋・中脳の代謝低下、MRIでは中脳被蓋面積80cm²以下、中脳被蓋/橋面積比0.17以下を中脳被蓋萎縮の基準とした(東京都老人医療センターの基準, 特異度85%, 感度90%)。また、Voxel Based Morphometryに対応できる前の症例であったため冠状断で上小脳脚の萎縮を定性的に評価した。

(C) 神経病理

固定条件は、施設や時期によって違いがあり、1例は(症例1)左半脳を、2例(症例2, 4)は全脳を20%酸性ホルマリンで7-14日間固定し、パラフィンブロックに包埋した。症例1については、凍結された右半脳のうち、小脳歯状核を含むスライスを、冷蔵庫内で一晚緩徐に解凍し、20%中性ホルマリンで7日間固定後、切り出しを行い、パラフィン包埋とした。2例(症例3, 5)については、左半脳は当施設のルーチン処理(前述)であるが、右小脳歯状核を含むスライスは、症例3については、4%パラホルム48時間固定後パラフィン包埋とし、症例5については、症例1と同様の解凍後固定法を行い、パラフィン包埋ブロックを作成し、全て6μm厚切片にて評価した。

小脳の神経細胞脱落について、両側小脳歯状核の最大断面で左右差を比較した。

3. 結果

(1) 高齢者ブレインバンク例での検討(表3.1.)

小脳症状を認めた4例と明らかでなかった35例の比較では、タウ沈着の Grading について歯状核、小脳白質、橋核で小脳症状を認める例が認めない例より有意に高度であり、橋核、歯状核では有意確率 0.05 未満、小脳白質では 0.01 未満であった。

小脳歯状核の抗タウ免疫染色(図 3.1.)は、小脳に沈着するタウは黒質・中心前回と同様の染色パターンを示した。抗3リピート(R)タウ抗体では認識されず、RD4 では Pretangle (PT), Neuropil Thread (NT)に加えて多数の繊細な突起を認識し、AT8 では PT, NT を認めるが RD4 よりも少なく、繊細な突起の数は RD4 に比較し少なかった。

(2) 小脳症状で初発した症例の共通項の検討 (表 3.2.)

5例とも当初は SCD あるいは小脳変性症と診断されており、うち2例が癌による早期死亡例で、これら2例は最後まで PSP と臨床診断がつかなかった。他の3症例は、途中で PSP のとしての症状が出現し、診断変更されていた。また、2例が大酒家であった。四肢の失調には全例で左右差が確認された。MRI は正確な正中矢状断を症例 4, 5 で得ることができ、症例 4 で中脳被蓋面積 59.5cm^2 , 被蓋橋面積比 0.14、症例 5 で中脳被蓋面積 60.6cm^2 , 被蓋橋面積比 0.17 と、ともに中脳被蓋の萎縮を認めた。PET は症例 2, 4, 5 で実施されており、失調の左右差に一致した小脳代謝低下の左右差を認めた。症例 4, 5 では対側の大腦半球の糖代謝低下を認めたが、小脳歯状核には代謝低下を認めなかった。病理では、小脳歯状核には5例全例で症状の重い側に強い左右差を伴う変性を、上小脳脚は左右差を比較できた3例で症状の重い側に一致して強い萎縮を認めた。2例は半脳を凍結したため評価できなかった。視床下核の萎縮は早期に死亡した2例では軽度であった。ここで、代表的な症例として症例 4 を提示する。

症例提示 (図 3.1.)

死亡時 85 歳男性。主訴は歩行困難、構音障害。家族歴は類症・血族婚なく、特記すべき既往歴なし。大酒家。79 歳吃音が出現した。80 歳 6 ヶ月時散歩中に転倒し左眼瞼縫合。ふらつき強く、杖は怖くて使えず、転倒をおそれ外出減少し、屋内伝い歩き、屋外車椅子となった。82 歳時構音障害・坐位バランス悪化し、脊髄小脳変性症疑いで入院。神経学的には左手利き、MMSE 23/30 点で病識無し。下方視制限あり、嚥下は正常で、構音障害は吃音に加え、錐体外路性と失調性の要素を認めた。全方向に頸部トーンス亢進。四肢に不随意運動なく、左手の不随使用・筋トーンス亢進をみとめた。強制把握なし、母趾は自然背屈位でバビンスキー徴候は陰性。深部腱反射は膝蓋腱反射両側軽度亢進、反復拮抗運動が左で稚拙、指鼻試験は正常、踵膝試験は両側測定過大。起立・歩行は坐位から起立、両下肢伸展状態で丸太状に前方に転倒(ロケット徴候)した。歩行は開脚・不安定で要介助であ

った。脳脊髄液バイオマーカーは HVA: 21.3 ng/ml (>20)、5-HIAA: 23.7 ng/ml (>15)、タウ: 338.6 pg/ml (<300)、リン酸化タウ: 42.3 pg/ml (<50)、A β 42: 408.9 pg/ml (>500)。MRI (図 3.1.) では、中脳被蓋面積 59.45cm²、被蓋橋面積比 0.14 と中脳被蓋萎縮を認め、冠状断では左優位上小脳脚の萎縮を認めた。FDG-PET (図 3.1.) では、前帯状回、前頭弁蓋に加え左小脳半球の糖代謝低下を認めた。ドパミン PET では、CFT で尾状核・被殻の広範囲に取り込み低下を認め、RAC で線状体の取り込みは正常で、PSP として矛盾しない所見であった。PSP と診断。85 歳時 HDS-R 14/30 点、構音障害進行し、言葉はさらに不明瞭となった。室内歩行器使用し転倒は頻回で、激しい転倒の数日後、自宅で死亡発見され、行政解剖となった。死因は左鎖骨骨折・血管損傷による失血死。最終臨床診断は PSP であった。

神経病理所見(図 3.2.)

脳重 1280g。肉眼的には中脳黒質の褐色調と被蓋萎縮、歯状核門・リボンの萎縮、淡蒼球・視床下核の萎縮。組織学的には、これらの部位に神経原線維変化(NFT)/プレタングル(PT)、ニューロピルスレッド(NT), Tufted astrocyte(Tuft), Coiled Body(CB)を認め、PSP に合致する所見であった。さらに、左に強い上小脳脚の萎縮・歯状核の変性を認め、歯状核に神経原線維変化を多数認めた(図 3.2.)。小脳歯状核を含む切片の抗タウ抗体免疫染色では、小脳に沈着するタウは黒質・中心前回と同様の染色パターンを示した。抗 3 リピート(R)タウ抗体(RD3)では認識されず、抗 4R タウ抗体(RD4)では PT, NFT, Tuft, CB に加えて多数の繊細な突起を認識し、AT8 では PT, NT を認めるが、繊細な突起の数は RD4 に比較し少なかった(図 3.2.)。

4. 考察

PSP において、小脳症状は原著の中で既に記載がある[11]が、その後 Litvan らによって発表された NINDS の臨床診断のガイドライン[1]ではむしろ除外項目とされ、我が国の難病情報センターの診断指針からも、小脳症状の記載はなく、むしろ開脚位をとる事が多く小脳症状と間違えやすく注意すべきと記載されている。その一方で、神経病理学的には小脳歯状核のタウ病変は PSP では必発で、上小脳脚萎縮は PSP に共通して認められる所見で、近年 PSP の形態診断への有用性が報告され[120][121][122]、剖検例の検討でも CBD との鑑別が可能と言われている(米国 PSP ブレインバンク director の Dickson, DW. 2007 年 COE 新潟シンポジウムでの講演にて)。しかしながら、これらの病変と症状との連関は良くわかっていなかった。

小脳症状での初発する PSP について、高齢者ブレインバンク Pure PSP 症例内での比較では、小脳歯状核、橋核、小脳白質に有意に高度なタウ病理を認め、中でも小脳白質のタウ沈着がより重要であると考えられた。

症例の個別な検討からは、小脳歯状核の変性、上小脳脚の萎縮の左右差が四肢失調の左右差に一致し、これらが責任病巣であると考えられた。さらに、小脳歯状核の3つの抗タウ抗体免疫染色から、この病変がPSPに内在する病変であることがわかった。

画像所見との関連では、形態画像では、機能画像については、MRIで正中矢状断・上小脳脚冠状断が正確に評価できたのは症例4のみであったが、PSPの診断基準を満たしていた。症例2の $^{15}\text{O}_2$ -PETの酸素代謝率、症例4,5のFDG-PETの糖代謝の検討において、前帯状回・前頭弁蓋・中脳の代謝低下を認め、PSPのPETによる診断基準を満たしていた。さらに、病変に一致した小脳半球の代謝低下を認めていた。症例4,5では反対側の大脳半球の糖代謝が低下を認め、一見Crossed cerebellar diaschisis (CCD)のように見えたが、詳細に検討すると歯状核の代謝も低下しており、歯状核の代謝が保たれるCCD[123]と異なり、小脳半球そのものの変性であることがわかった。少数例の検討であり、今後の蓄積は必要であるが、小脳症状を主徴とするAtypical PSPでも、的確な形態・機能画像検索によって、臨床診断が可能であると示唆された。

Mayo Clinicのグループから、MRIで上小脳脚の計測を行うとPSPはコントロールやパーキンソン病に比較して萎縮しており、診断に有用であると報告されており[121]、上小脳脚病変はPSPにおいて高頻度に見られる所見と考えられている。その一方で、上小脳脚萎縮に対応する症状は明らかではない。

症例2,3は癌が死因となっており、これらは罹病期間も短く、最終的にPSPの臨床診断に至っていない。一方、PSPの経過を全うしたと考えられる3例は、途中から眼球運動障害やパーキンソニズムといったPSPの診断基準に含まれる症状が揃い、最終的にPSPと臨床診断されている。これらの病理を比較すると、前二者では視床下核の萎縮が肉眼的に軽度であり、後三者では視床下核の萎縮が強い。さらに、比較的ADLの良い時期にドパミンPETを施行した症例4では、ドパミンニューロン節前線維の低下は比較的軽度であった。

まとめると、小脳症状が前景に立っている症例では、小脳の変性が視床下核や黒質の変性より際だって起きていること、また小脳病変に左右差を伴っているため、症状の検出がより容易であることが、特徴と考えられる。PSPと臨床診断されなかった2例で視床下核病変が軽度であったことは、この仮説を支持している。

PSPは、病理学的には小脳歯状核病変はほぼ必発であるのに、臨床的に小脳症状があまり重視されてこなかった理由としては、錐体外路症状が重複すると、小脳症状がとらえにくくなるという、臨床神経学上の鉄則に基づくものと推察される。しかし、PSPで最も問題となるのは、躯幹の支持の不安定性である。これまではパーキンソニズムで説明されてきたが、小脳症状が重なることで、より重篤になっている可能性が考えられる。進行性核上性麻痺の小脳症状の臨床的な顕在化には、左右差を伴う小脳遠心系病変の関与が重要である

と考えられた。

表 3.1. 高齢者ブレインバンク Pure PSP39 例中、小脳症状の有無とタウ沈着の Grading

	小脳症状あり(N=4)	小脳症状なし(N=35)
部位	平均±SD	平均±SD
淡蒼球	3.00±0.00	2.79±0.08
視床下核	3.00±0.00	2.89±0.06
黒質	3.00±0.00	2.94±0.25
橋被蓋	3.00±0.00	2.69±0.47
動眼神経核	2.00±0.41	1.66±0.70
線条体	2.00±0.41	1.41±0.63
橋核	3.00±0.00*	2.00±0.80
延髄(ION)	2.33±0.33	2.09±0.69
歯状核	3.00±0.00*	2.14±0.74
小脳白質	2.75±0.25**	1.25±0.89
海馬	1.50±0.29	1.73±0.88
嗅内野	1.75±0.48	1.91±0.77
前頭前野	2.50±0.50	1.26±0.69
中心前回	2.75±0.25	1.79±1.10
他の連合野	2.00±0.00	0.79±0.83

* p<0.05, ** p<0.01 (Mann-Whitney U 検定, 正確検定)

小脳症状を認めた 4 例と明らかでなかった 35 例の比較では、タウ沈着の Grading について小脳白質では 0.01 未満、橋核、歯状核では有意確率 0.05 未満で有意に高度であった。

表 3.2. 小脳症状が前景に立った進行性核上性麻痺(PSP)症例の Demographic data

症例	剖検時年齢	性	臨床診断	四肢の失調の左右差	MRIでの中脳被蓋・小脳萎縮	PETでの代謝低下部位	罹病期間(年)	死因	神経病理診断	歯状核変性の左右差	上小脳脚萎縮の左右差	視床下核の萎縮
1	72	M	PSP (当初 SCD)	右	NA	NA	10	誤嚥性肺炎	Atypical PSP	右	不明*	高度
2†	84	M	MSA-c	右	NA	ACG, FOP, MB 右小脳 ^c	3	胃癌	Atypical PSP	右	右	軽度
3	81	M	傍腫瘍性小脳 変性症	右	NA	NA	3	肺癌	Atypical PSP	右	右	軽度
4†	85	M	PSP (当初 SCD)	左	中脳被蓋萎縮あり ^a 左上小脳脚萎縮	ACG, FOP, MB 左小脳 ^d , 右大脳	5	鎖骨骨折・ 失血死	Atypical PSP	左	左	高度
5	71	F	PSP (当初 SCD)	右	中脳被蓋萎縮あり ^b 右小脳半球萎縮	ACG, FOP, MB 右小脳 ^d , 左大脳	9	誤嚥性肺炎	Atypical PSP	右	不明*	高度

† 大酒家、^a ¹⁵O₂PET 酸素代謝低下、^b 糖代謝低下、^c 中脳被蓋面積 59.5cm²、被蓋橋面積比 0.14、^d 中脳被蓋面積 60.6cm²、被蓋橋面積比 0.17、

* 脳幹半側凍結のため評価不能、(略語) PSP: 進行性核上性麻痺、MSA-c: 小脳症状優位型多系統萎縮症、SCD: 脊髄小脳変性症、NA: 検査施行せず、ACG: 前帯状回、FOP: 前頭弁蓋、MB: 中脳

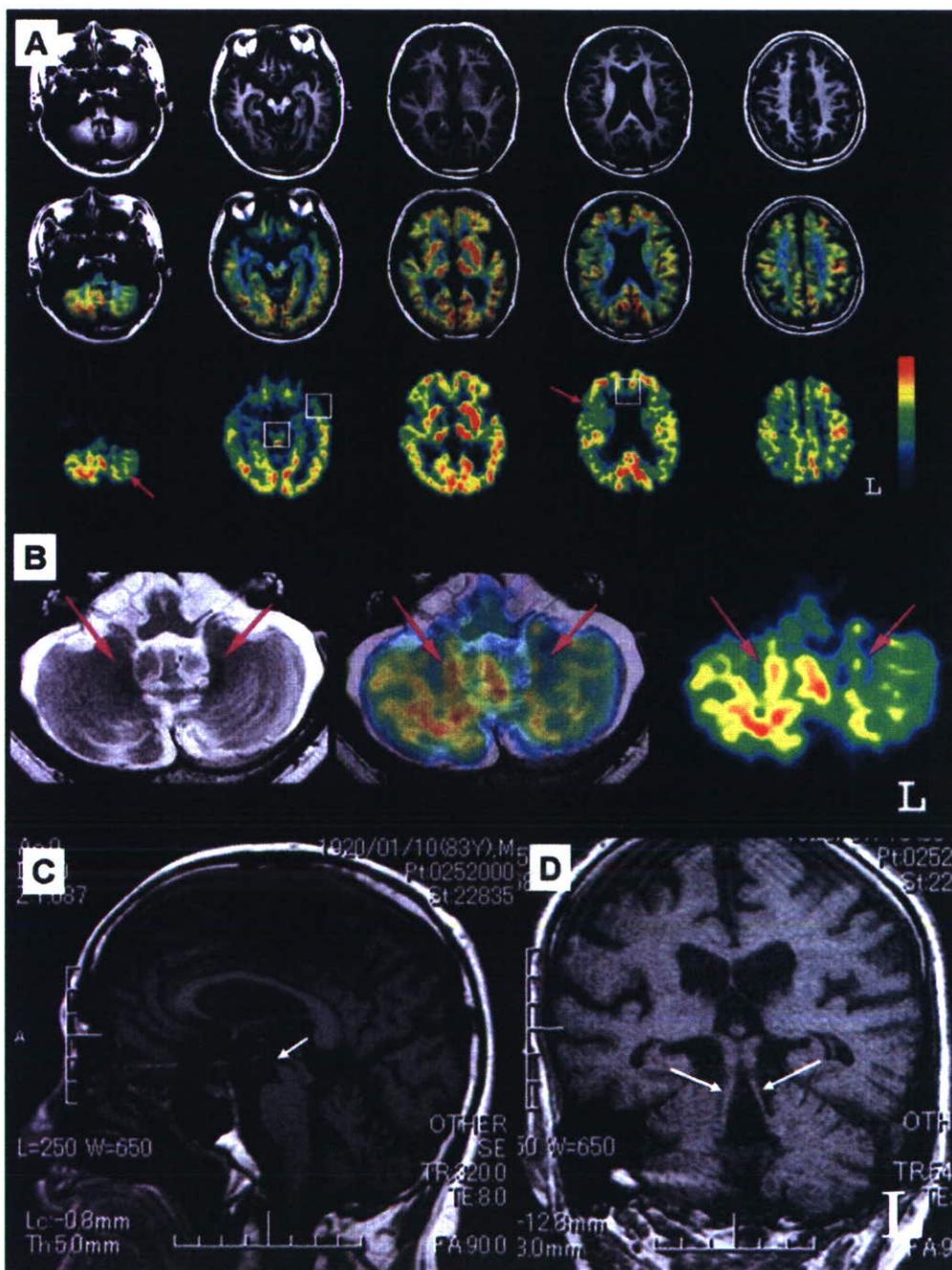


図 3.1. 小脳症状が強かった PSP(症例 4)の画像所見

A. MRI, FDG-PET (上: MRIT₁ 強調画像軸状断、中央: 重ね合わせ画像、下: FDG-PET): 前帯状回、前頭弁蓋、中脳(口部)での糖代謝低下をみとめ、PSP の特徴を満たしている。それに加えて、左小脳半球(矢印)、右大脳半球(矢印)の糖代謝低下を認める。

B. MRI, FDG-PET の小脳脳幹の拡大像 (左: MRIT₁ 強調画像軸状断、中央: 重ね合わせ画像、右: FDG-PET): 左小脳半球糖代謝低下は歯状核を含み、crossed cerebellar diaschisis ではなく小脳そのものの変性であると考えられる。

C. 脚間槽の中間と中脳水道中心を通る面で切った MRIT₁ 強調画像矢状断: 中脳被蓋(矢印)の萎縮を認める(中脳被蓋面積 59.45cm²、被蓋橋面積比 0.14)。

D. MRI T₁ 強調画像冠状断: 上小脳脚(矢印)の左右差を認め、左で強い萎縮を認める。

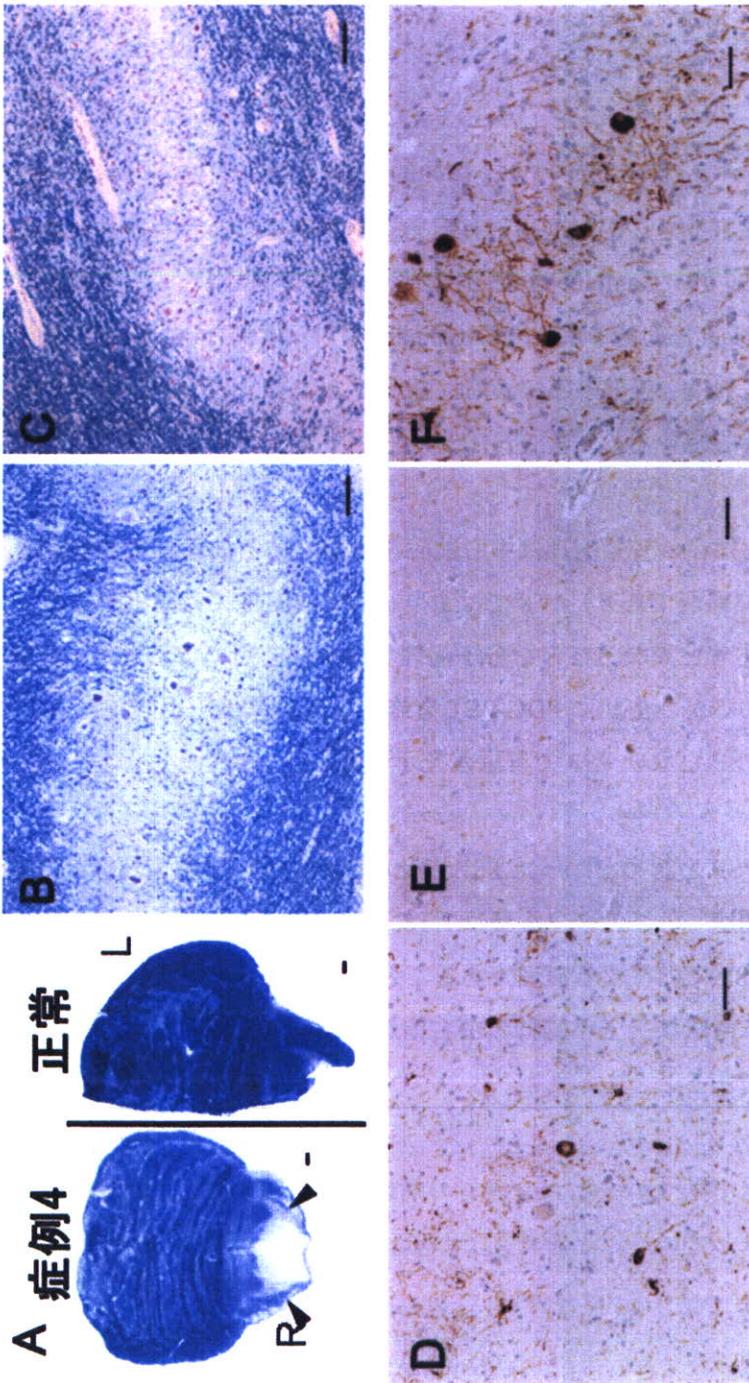


図 3.2. 小脳症状で初発した PSP の病理所見

A. 上小脳脚を通る橋軸状断 Klüver-Barrera 染色ルーペ像(左:小脳症状での初発した PSP, 右:正常対照, Bar=1mm):小脳症状での初発した PSP(左)では対照(右)に比較して上小脳脚(矢頭)は左に強く萎縮している。

B. A.と同じ症例の右小脳歯状核(右)、C. 左小脳歯状核、Klüver-Barrera 染色ルーペ像(Bar=100 μ m):両側に神経細胞脱脱を認めるが左に強い。
 D. 小脳歯状核の抗リン酸化タウ抗体(AT8, Bar=50 μ m), E. 抗3Rタウ抗体(RD3, Bar=50 μ m), F. 抗4Rタウ抗体(RD4, Bar=50 μ m)免疫染色:小脳に沈着するタウは黒質・中心前回と同様の染色パターンを示す。抗3リピート(R)タウ抗体(E)では認識されず、RD4(F)では Pretangle, Neurofibrillary Thread に加えて多数の繊細な突起を認めている。AT8(D)では Pretangle, Neurofibrillary Thread の数は RD4 に比較して少ない。

まとめ

本研究を通して、進行性核上性麻痺(PSP)について以下の点が明らかになった。

1. 高齢者連続剖検例を母集団とする、PSPブレインバンクを本邦で初めて整備した。
2. PSPに内在する病理のパターンを3つの抗体(抗リン酸化タウ(AT8), 抗3Rタウ(RD3), 抗4Rタウ(RD4)抗体)を用いた分子病理学的手法によって見出し、認知症と小脳症状の背景病理がPSPに固有の病理であることを明らかにした。

第一章では、PSPの病理を有する症例は71例と全体の約1%にのぼり、PSPの病理を持つ症例は臨床の場で指摘されるよりも、かなり高い有病率を示す疾患である可能性を示した。病理分類ではPure PSPが39例、Combined PSPが32例と合併病理を持つ症例の頻度が高く、Pure PSPの中ではTypical PSP 19例に対しAtypical PSPが20例とAtypical PSPの頻度も高いことを指摘した。これは、英米の臨床診断に基づくPSPブレインバンクとの相補性が当バンクにあることを示している。

第二章では、PSPにおける認知症の背景病理は中心前回を中心とする前頭葉のタウ沈着であり、このタウ沈着はRD4で顕著であり、AT8ではより少なく、RD3では陰性になり、アルツハイマー病(AD)のタウ沈着と異なることを分子病理学的手法を用いて示した。少数例のパイロットスタディではあるが、生前にFDG-PETを施行した剖検例を用いて、中心前回の糖代謝に認知症のあるPSPとないPSPで有意差を示した。

第三章では小脳症状のあるPSPと認めなかったPSPの比較において、小脳歯状核・白質のタウ沈着に有意差を示しと関連し、このタウ沈着はAT8, RD3, RD4の免疫染色で中心前回と同様のパターンを認め、PSPに内在する病理であることを示した。小脳症状が前景に立った症例を検討することで、歯状核・上小脳脚の左右差が四肢小脳失調の左右差に一致し、小脳遠心系の関与が重要であることを示した。

今後の展望としては、本研究で見つかったPSP固有の病理所見を用いて、PSPにおける病初期のタウ沈着の機序を追求していくことを考えている。

文献

- [1] Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996;47(1):1-9.
- [2] Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, McKee A, Tabaton M, Litvan I. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1994;44(11):2015-9.
- [3] Flament S, Delacourte A, Verny M, Hauw JJ, Javoy-Agid F. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy. Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;81(6):591-6.
- [4] Morris HR, Janssen JC, Bandmann O, Daniel SE, Rossor MN, Lees AJ, Wood NW. The tau gene A0 polymorphism in progressive supranuclear palsy and related neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(5):665-7.
- [5] Hoenicka J, Perez M, Perez-Tur J, Barabash A, Godoy M, Vidal L, Astarloa R, Avila J, Nygaard T, de Yébenes JG. The tau gene A0 allele and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1999;53(6):1219-25.
- [6] Critchley M. Arteriosclerotic Parkinsonism. *Brain*. 1929;52:23-83.
- [7] Chavany JA, Bogaert, Ludo von, et Goldlewski, St. Sur un syndrome de rigidité a predominance axiale, avec perturbation des automatismes oculo-palpébraux d'origine encéphalitique. *La Presse Medicale*. 1951;4:958-62.
- [8] Verhaart WJ. Degeneration of the brain stem reticular formation, other parts of the brain stem and the cerebellum; an example of heterogenous systemic degeneration of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1958;17(2):382-91.
- [9] Brusa A. Dégénérescence plurisystématisée du névrae, de caractère sporadique, à début tardif et évolution subaiguë. Étude anatomo-clinique d'un cas difficile à classer. *Rev Neurol (Paris)*. 1961;104:412-29.
- [10] Richardson JC, Steele J, Olszewski J. Supranuclear Ophthalmoplegia, Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. a Clinical Report on Eight Cases of "Heterogenous System Degeneration". *Transactions of the American Neurological Association*. 1963;88:25-9.
- [11] Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. a Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Arch Neurol*. 1964;10:333-59.

- [12] Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1988;38(7):1031-4.
- [13] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*. 1997;49(5):1284-8.
- [14] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*. 1999;354(9192):1771-5.
- [15] Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees AJ, Burn DJ. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*. 2001;124(Pt 7):1438-49.
- [16] Litvan I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2003;18 Suppl 6:S43-50.
- [17] Conrad C, Amano N, Andreadis A, Xia Y, Namekataf K, Oyama F, Ikeda K, Wakabayashi K, Takahashi H, Thal LJ, Katzman R, Shackelford DA, Matsushita M, Masliah E, Sawa A. Differences in a dinucleotide repeat polymorphism in the tau gene between Caucasian and Japanese populations: implication for progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett*. 1998;250(2):135-7.
- [18] Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1975;72(5):1858-62.
- [19] Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1989;3(4):519-26.
- [20] Billingsley ML, Kincaid RL. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *The Biochemical journal*. 1997;323 (Pt 3):577-91.
- [21] Spillantini MG, Goedert M, Crowther RA, Murrell JR, Farlow MR, Ghetti B. Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(8):4113-8.
- [22] Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(13):7737-41.
- [23] Buee Scherrer V, Hof PR, Buee L, Leveugle B, Vermersch P, Perl DP, Olanow CW,