

201128171A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

神経変性疾患に関する調査研究

平成 23(2011)年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中 野 今 治

平成 24(2012)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

神経変性疾患に関する調査研究

2011 年度 総括・分担研究報告書

ANNUAL REPORT 2011 OF THE RESEARCH COMMITTEE
ON THE NEURODEGENERATIVE DISEASES
OF
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, JAPAN

研究代表者 中野 今治

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

Chairman: IMAHARU NAKANO, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine,
Jichi Medical University School of Medicine

平成 24(2012)年 3 月

March 2012

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧

西暦	(邦暦)	班名 研究代表者(所属)
1972年度	(昭和47年度)	
1973年度	(昭和48年度)	筋萎縮性側索硬化症 榑 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1974年度	(昭和49年度)	
1975年度	(昭和50年度)	
1976年度	(昭和51年度)	運動ニューロン疾患 榑 忠雄(新潟大・脳神経内科教授)
1977年度	(昭和52年度)	異常運動疾患 豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)
1978年度	(昭和53年度)	
1979年度	(昭和54年度)	変性性神経疾患 豊倉康夫(東京大学臨床部門教授)
1980年度	(昭和55年度)	
1981年度	(昭和56年度)	
1982年度	(昭和57年度)	神経変性疾患 中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1983年度	(昭和58年度)	
1984年度	(昭和59年度)	
1985年度	(昭和60年度)	神経変性疾患 中西孝雄(筑波大学神経内科教授)
1986年度	(昭和61年度)	
1987年度	(昭和62年度)	
1988年度	(昭和63年度)	神経変性疾患 萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1989年度	(平成元年度)	
1990年度	(平成2年度)	
1991年度	(平成3年度)	神経変性疾患 萬年 徹(東京大学神経内科教授)
1992年度	(平成4年度)	
1993年度	(平成5年度)	神経変性疾患 柳澤信夫(信州大学大三内科教授)
1994年度	(平成6年度)	
1995年度	(平成7年度)	
1996年度	(平成8年度)	神経変性疾患 田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
1997年度	(平成9年度)	
1998年度	(平成10年度)	
1999年度	(平成11年度)	神経変性疾患 田代邦雄(北海道大学神経内科教授)
2000年度	(平成12年度)	
2001年度	(平成13年度)	
2002年度	(平成14年度)	神経変性疾患 葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2003年度	(平成15年度)	
2004年度	(平成16年度)	
2005年度	(平成17年度)	神経変性疾患 葛原茂樹(三重大学神経内科教授)
2006年度	(平成18年度)	
2007年度	(平成19年度)	
2008年度	(平成20年度)	神経変性疾患 中野今治(自治医科大学神経内科教授)
2009年度	(平成21年度)	
2010年度	(平成22年度)	
2011年度	(平成23年度)	神経変性疾患 研究代表者: 中野今治(自治医科大学神経内科教授) 【分科班:筋萎縮側索硬化症 分科班代表者 祖父江 元(名古屋大学 神経内科教授)】

平成23年度 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿

(平成23年12月現在)

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	中野 今治	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	教授
研究分担者	祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	教授
	戸田 達史	神戸大学大学院医学研究科 神経内科学	教授
	中島 健二	鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	教授
	長谷川 一子	独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科	神経内科医長
	水澤 英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学	教授
	饗場 郁子	独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科	第1神経内科医長
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学	教授
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	教授
	漆谷 真	滋賀医科大学 分子神経科学研究センター	准教授
	岡本 幸市	群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学	教授
	小野 寺理	新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析	教授
	郭 伸	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	准教授
	梶 龍児	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野	教授
	柏原 健一	財団法人操風会 岡山旭東病院 神経内科	神経内科部長
	川上 秀史	広島大学原爆放射線医科学研究所・分子疫学研究分野	教授
	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野	教授
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	教授
	小久保 康昌	三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学講座	講師
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	所長・教授
	佐々木 秀直	北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野 神経内科学	教授
	佐野 輝	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 精神機能病学	教授
	園生 雅弘	帝京大学医学部 神経内科	教授
	高橋 均	新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	教授
	高橋 良輔	京都大学大学院医学研究科 臨床神経学(神経内科)	教授
	徳田 隆彦	京都府立医科大学分子脳病態解析学(神経内科)	准教授
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	教授
	長谷川 成人	財団法人東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能分野	参事研究員
	服部 信孝	順天堂大学医学部 神経学講座	教授
	藤本 健一	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	准教授
	船越 洋	旭川医科大学医学部 教育研究推進センター	センター長・教授
三輪 英人	公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科	准教授	
村田 美穂	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部	神経内科診療部長	
村山 繁雄	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム・神経病理学(高齢者ブレインバンク)	研究部長	
望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学	教授	
山中 宏二	独立行政法人理化学研究所 運動ニューロン変性研究チーム	チームリーダー	
吉田 眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門	教授	

研究協力者	岡野 栄之	慶応義塾大学医学部 生理学教室	教授
	加藤 信介	鳥取大学医学部 脳病態医科学分野	准教授
	加藤 丈夫	山形大学 器官病態統御学講座 生命情報内科学分野	教授
	葛原 茂樹	鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部 医療福祉学科	特任教授
	清水 俊夫	東京都立神経病院 脳神経内科	脳神経内科医長
	瀧山 嘉久	山梨大学医学部 神経内科学講座	教授
	田中 啓二	東京都医学総合研究所 蛋白質代謝研究室	所長
	村松 慎一	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	教授
班友	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	教授
事務局	森田 光哉	自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	講師
		〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1 TEL : 0285-58-7352 FAX : 0285-44-5118 E-mail: neuropro@jichi.ac.jp	
経理事務担当者	高巢 嘉子	自治医科大学 総務部 経理課 TEL : 0285-58-7022 FAX : 0285-40-8014 e-mail keiri3@jichi.ac.jp	

目 次

神経変性疾患に関する調査研究班 変遷一覧 -----	i
----------------------------	---

班構成員名簿 -----	ii
--------------	----

I. 神経変性疾患に関する研究班ワークショップ

平成 23 年 7 月 15 日 於：東京，都市センターホテル

・プログラム -----	1
・ワークショップ報告集	
1. Richardson 症候群と PSP-P 1) 臨床の立場から -----	3
藤本 健一 自治医科大学内科学講座 神経内科学	
2. Richardson 症候群と PSP-P 2) 病理の立場から -----	7
齊藤 祐子 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部	
3. パーキンソニズムの幻覚 1) 幻覚のメカニズム -----	10
柏原 健一 財団法人操風会 岡山旭東病院 神経内科	
4. パーキンソニズムの幻覚 2) 幻覚の薬物治療：非定型抗精神病薬の光と陰 -----	15
中島 健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	
5. パーキンソン病と ALS のバイオマーカー：現状と展望 1) パーキンソン病 -----	18
徳田 隆彦 京都府立医科大学 分子脳病態分析学（神経内科）	
6. パーキンソン病と ALS のバイオマーカー：現状と展望 2) ALS -----	21
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	
7. <i>TARDBP/PGRN/VCP</i> と TDP-43：TDP-43 発見から 5 年を経て	
1) RNA 代謝の立場から -----	23
小野寺 理 新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析	
8. <i>TARDBP/PGRN/VCP</i> と TDP-43：TDP-43 発見から 5 年を経て	
2) 蛋白化学の立場から -----	26
長谷川成人 財団法人東京都医学総合研究所 認知症高次脳機能分野・ 病態細胞生物学研究室	

9. <i>TARDBP/PGRN/VCP</i> と TDP-43 : TDP-43 発見から 5 年を経て	
3) 神経病理の立場から : TDP-43 から眺めて -----	30
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	
10. <i>TARDBP/PGRN/VCP</i> と TDP-43 : TDP-43 発見から 5 年を経て	
4) DLB と PDD 総括 -----	33
横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態分野 神経内科	

II. 研究報告

班会議 平成 23 年 12 月 16 日～17 日 於 : 東京, 都市センターホテル

• 班会議 プログラム -----	37
• 総括研究報告 -----	39
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
• 研究報告集	
1. DJ-1 の細胞内局在に関する検討 -----	48
服部 信孝 順天堂大学医学部 神経学講座	
2. 若年発症パーキンソン病とミトコンドリア機能異常 -----	52
服部 信孝 順天堂大学医学部 神経学講座	
3. パーキンのミトコンドリア膜電位に対する影響 -----	54
梶 龍児 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野	
4. AADC 欠損症の遺伝子治療 -----	58
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門 村松 慎一 (研究協力者) 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
5. パーキンソン病患者脳脊髄液におけるビオプテリン量と発症年齢、症状との関連について -----	61
長谷川一子 独立行政法人国立病院機構相模原病院 神経内科	
6. 血清尿酸値とパーキンソン病 -----	64
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	
7. パーキンソン病の初期進展様式 : 未治療患者における胃電図、嗅覚検査、 MIBG 心筋シンチグラフィー -----	68
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	

8. パーキンソン病患者における姿勢異常発現危険因子の検討 -----	72
柏原 健一 財団法人操風会 岡山旭東病院 神経内科	
9. パーキンソン病の上腹部型腰曲がりに対するリドカイン療法の治療効果 -----	75
村田 美穂 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診	
10. パーキンソン病患者を対象とした骨折に関する疫学研究 -----	78
望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学	
11. パーキンソン病における排尿障害と転倒の関連について -----	81
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野 神経内科学	
12. パーキンソン病におけるサーカディアンリズム障害 -----	84
横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態分野 神経内科	
13. パーキンソン病における疾病に対する自己意識性についての検討 -----	87
三輪 英人 公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科	
14. パーキンソン病における視床下核脳深部刺激術後に生じた言語障害の特徴 -----	90
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
15. パーキンソン病手術治療説明会 ～10年の歩み～ -----	94
藤本 健一 自治医科大学内科学講座 神経内科学	
16. パーキンソン病患者における四肢冷感の原因病態 - 多系統萎縮症との比較- -----	97
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
瀧山 嘉久 (研究協力者) 山梨大学医学部 神経内科学講座	
17. 多系統萎縮症(MSA)における交感神経節病変の検討 -----	100
吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門	
18. 進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における MRI・SPECT 所見の検討 -----	103
饗場 郁子 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科	
19. Perry 症候群の診断基準案作成と疫学調査について -----	107
服部 信孝 順天堂大学医学部 神経学講座	

20. 梨状葉皮質のレビー小体病理 -----	110
村山 繁雄 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 老年病	
21. 孤発性・家族性パーキンソン病のゲノム解析 -----	114
戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学	
22. ハンチントン病 ―新たな治療の開始― -----	118
長谷川一子 独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科	
23. 有棘赤血球舞蹈病における神経変性の分子機構 -----	122
佐野 輝 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学講座 精神機能病学	
24. 鳥取県における前頭側頭葉変性症の患者数調査 -----	125
中島 健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	
25. 脳幹および脊髄において Optineurin 陽性封入体を伴う運動神経変性を認めた HMSN-P の 1 例 -----	128
梶 龍兒 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野	
26. SCA2 と Motor Neuronopathy -----	131
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	
27. 成人型脊髄性筋萎縮症と考えられる当科症例の臨床像と遺伝学的背景の検討 -----	134
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
28. 脊髄性筋萎縮症の分子遺伝学的検討 -----	137
斎籾加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	
29. 加齢が孤発性 ALS の危険因子である分子病態の考察 -----	140
郭 伸 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学	
30. 流れる ALS ～MRI を用いた ALS 患者髄液流の検討～ -----	144
阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	
31. 光る ALS ～ALS モデルマウスにおける autophagy in vivo イメージング～ -----	147
阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学	

32. ALS-FUS モデルシヨウジョウバエの解析 -----	150
徳田 隆彦 京都府立医科大学分子脳病態解析学 (神経内科)	
33. マウス 26S プロテアソーム欠損を用いた変性疾患モデルの検討 -----	155
高橋 良輔 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 (神経内科)	
34. 変異 SOD1-Tg マウスの急性神経傷害時のミクログリアと T 細胞の反応性低下は 神経細胞脆弱性と相関する -----	158
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野	
35. SOD1G93A ALS マウスに対する免疫治療 –プロテアーゼ耐性領域を抗原とした 検討– -----	162
中島 健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	
36. ALS の予後規定因子：軸索持続性 Na 電流は生存期間と関連する -----	166
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	
37. 筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potentials と Awaji アルゴリズム の有用性 -----	169
園生 雅弘 帝京大学医学部 神経内科	
38. 筋萎縮性側索硬化症における fasciculation potential と生命予後との関連 -----	172
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
清水 俊夫 (研究協力者) 東京都立神経病院 脳神経内科	
39. 筋萎縮側索硬化症における横隔膜超音波検査の臨床的有用性 -----	175
三輪 英人 公立大学法人和歌山県立医科大学 神経内科	
40. 筋萎縮性側索硬化症および進行性核上性麻痺における注意機能についての検討 -----	178
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野 神経内科学	
41. 紀伊半島の ALS-parkinsonism-dementia complex の概念についての考察 -----	181
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
葛原 茂樹 (研究協力者) 鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部 医療福祉学科	
42. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合におけるバイオマーカーの検討 – 脳脊髄液中タウ、リン酸化タウ、A β の解析 – -----	187
小久保康昌 三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学講座	

43. 東北大学における家族性 ALS 遺伝子解析および FUS/TLS 遺伝子変異を伴う 家系の検討 -----	190
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学	
44. 新規 senataxin 遺伝子変異 (R2136C) による ALS4 の臨床像の解析 -----	193
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野	
45. C9ORF72 遺伝子の GGGGCC リピートの異常伸長を認めた FALS -----	196
小野寺 理 新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析	
46. Optineurin 遺伝子変異 (E478G 優性、Q398X 劣性) 例の臨床病理学的検討 -----	199
高橋 良輔 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 (神経内科)	
47. 筋萎縮性側索硬化症の進展の初発髄からの連続性の検討 -----	202
水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学	
48. 我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状と予後：JaCALS の解析から -----	206
祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学	
49. 筋萎縮性側索硬化症における意思伝達能力障害 — 病初期の進行速度との関連 — -----	210
中野 今治 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門	
清水 俊夫 (研究協力者) 東京都立神経病院 脳神経内科	
50. TDP-43 関連 ALS の脊髄前角細胞での Cajal 小体数の減少 -----	214
小野寺 理 新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析	
51. ALS 及び非 ALS 患者の動眼神経核における pTDP-43 の発現に関する検討 -----	216
岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学	
52. ALS 類似の TDP-43 陽性封入体を広範に認めた SCA2 の 1 例 -----	219
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	
53. ALS における嗜銀顆粒性認知症の共存について -----	223
高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野	
III. 研究成果に関する一覧表 -----	227

I. 神経変性疾患に関する調査
研究班ワークショップ

神経変性疾患に関する調査研究班

平成23年度ワークショップ プログラム

日程 平成23年7月15日(金) 10:00~16:20

会場 都市センターホテル 5F オリオン

10:00~10:05 開会挨拶 研究代表者 中野 今治 (敬称略)
10:05~10:10 厚生労働省御挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

1. Richardson症候群とPSP-P

座長：櫻場 郁子 (独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科)

10:10~10:40

1) 臨床の立場から

演者：藤本 健一 (自治医科大学内科学講座 神経内科学部門)

10:40~11:10

2) 病理の立場から

演者：齊藤 祐子 (独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部)

2. パーキンソニズムの幻覚

座長：長谷川一子 (独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科)

11:10~11:40

1) 幻覚のメカニズム

演者：柏原 健一 (財団法人操風会 岡山旭東病院 神経内科)

11:40~12:10

2) 幻覚の薬物治療：非定型抗精神病薬の光と陰

演者：中島 健二 (鳥取大学医学部医学科脳神経医学講座 脳神経内科学分野)

12:10~13:00

昼食、事務連絡

3. パーキンソン病とALSのバイオマーカー：現状と展望

座長：吉良 潤一 (九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野)

13:00~13:30

1) パーキンソン病

演者：徳田 隆彦 (京都府立医科大学 分子脳病態分析学 (神経内科))

13:30~14:00

2) ALS

演者：桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院 神経内科学)

14:00~14:15

コーヒーブレイク

4. TARDBP/PGRN/VCPとTDP-43：TDP-43発見から5年を経て

座長：高橋 良輔 (京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 (神経内科))

14:15~14:45

1) RNA代謝の立場から

演者：小野寺 理 (新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析)

14:45~15:15

2) 蛋白化学の立場から

演者：長谷川成人 (財団法人東京都医学総合研究所 認知症高次脳機能分野・病態細胞生物学研究室)

座長：吉田 眞理 (愛知医科大学加齢医学研究所 神経病理部門)

15:15~15:45

3) 神経病理の立場から：TDP-43から眺めて

演者：高橋 均 (新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野)

15:45~16:15

4) 動物モデルの立場から

演者：横田 隆徳 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態分野 神経内科)

16:15~16:20

閉会挨拶

研究代表者 中野 今治

Richardson 症候群と PSP-P ～臨床の立場から～

藤本健一

自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門

研究要旨

臨床的に PSP-P と考えられた自験例 4 例を呈示した。発症初期に PSP-P と PD を鑑別することは難しいので、PD と診断しても常に PSP-P の可能性を念頭に置く必要がある。PSP-P の初期はドパミン補充療法が有効なことが多いが、進行すると効果が失われる。このときが診断を見直すチャンスである。我々は一度診断がつくとその診断にとられる傾向があるので注意が必要である。PSP-P では MIBG 心筋シンチの取り込み低下を認めることもあるので、その解釈は慎重にすべきである。

A. 研究目的

Richardson 症候群 (RS) は、1963 年に Richardson らが核上性眼球運動障害、仮性球麻痺、頸部ジストニア、認知症を呈する症例をまとめて報告したのが最初である¹⁾。1964 年には *Archives of Neurology* 誌に論文が掲載された²⁾。その後この疾患は PSP (Progressive supranuclear palsy) と呼ばれるようになった。

一方、PSP-P (PSP-Parkinsonism) は Williams らが 2005 年に *Brain* 誌に発表した概念である³⁾。彼らは病理学的に確定された英国ブレインバンクの PSP 症例 103 例の臨床症状を詳細に解析した。その結果古典的な RS が 54%、発症初期にはパーキンソン病 (PD) との鑑別が難しい PSP-P が 32% を占めた。RS は男性に多かったのに対して、PSP-P は性差を認めなかった。また平均罹病期間は RS の 5.9 年に対して PSP-P は 9.1 年で、PSP-P の予後は比較的良好であった。また、PSP-P は RS に比べて認知症を伴うことが少なかった。

本稿では臨床的に PSP-P と考えられた自験例 4 例を呈示し、臨床の立場から PSP-P の診断で問題となる点を明らかにしたい。

B. PSP 各病型の特徴

RS は動作緩慢や易転倒性で発症する。初期から姿勢反射障害やすくみ足を呈し、症状の左右差が少ないことが多い。我慢が出来ず懲りない性格が特徴で、歩けば転ぶとわかっているのに勝手に歩いて転倒する。とっさに手が出ないため、顔面から突っ込んで顔に怪我をする。抑制の効かない性格は拍手徴候 (applause sign) としても認められる。すなわち両手掌をすばやく 3 回打つように命じると 3 回で止まらず 4 回叩く。徐々に随意的な垂直方向の眼球運動が出来なくなる。一点を凝視させて頭部を動かすと固視反射は保たれて眼球は動くので、核上性の障害である。いずれ水平方向の随意眼球運動も障害される。開眼失行を伴うこともある。頸部のジストニアを伴って頸は後屈位をとる。また、仮性球麻痺を伴い嚥下が困難になる。飲み込む前に次の食物を口に入れるため、口内が食物でいっぱいになり吹き出す。進行期には寝たきりとなり認知機能も低下する。画像的には中脳被蓋部の萎縮が特徴で、MRI の軸位断 (axial view) では morning-glory sign (朝顔徴候)、矢状断 (sagittal view) では humming bird appearance (ハチドリ徴候) を示す (図 1)⁴⁾。

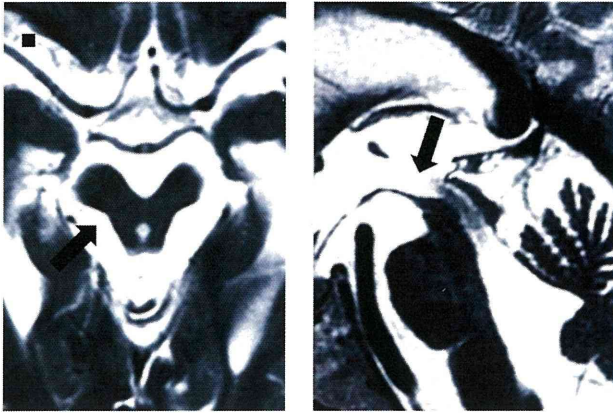


図1 RSのMRI所見 (MRI T2強調像)
軸位断(左)では朝顔徴候, 矢状断(右)ではハチドリ徴候を認める。

PSP-Pは発病初期には臨床的にPDと区別がつかない。すなわち片側より発症し、四肢の筋強剛や安静時の振戦を伴い、L-dopaによる治療に良く反応する。数年の経過のうちに、RSと同様の症状が出現するが進行は遅い。PDに比べてジスキネジアや自立神経症状の合併は少ない。初期はMRIの変化に乏しいが、進行するとRSと同様の画像変化を示す。

PSPではこの他の病型として pure akinesia 型と小脳失調型がある。Pure akinesia 型は発症初期には姿勢反射障害とすくみ足だけを呈する病型である。我が国で独立した疾患として記載されたが⁵⁾、進行するとRSの特徴を示し、病理学的にPSPと診断されることが多い⁶⁾。また、発症初期には小脳失調症状のみを呈して脊髄小脳変性症との鑑別が問題になる症例もある^{7,8)}。PSPと病理診断される症例の中で、Pure akinesia 型や小脳失調型の割合は少ない。

C. 症例提示

症例1 73歳の男性

55歳：動作緩慢，その後右手の振戦が出現。60歳：某神経内科でPDと診断された。65歳：脳深部刺激を希望し某大学病院へ入院したが，開眼失行を認めPSPが疑われ，脳深部刺激は施行されなかった。69歳：転倒して頭部を打撲し，当院へ搬送された。

服薬は pramipexole 2 mg, trihexyphenidyl 4 mg, droxydopa 300 mg であった。上方視制限，開眼失行を認めたが，嚥下障害は無かった。右手首に筋強剛を認めたが，振戦は認めなかった。歩行は小刻みではなかったが，ターンが不安定ですくみ足と突進現象を認めた。MRIで中脳被蓋の萎縮は認めなかった。L-dopa・DCIで歩行障害が改善した。70歳：転倒が増えた。71歳：核上性垂直性眼球運動障害，嚥下障害が出現した。72歳：物忘れと脱抑制状態が加わった。73歳：胃瘻造設。この時点でMIBG心筋シンチのH/M比はearlyで2.52, delayで3.41と，取り込み低下を認めなかった。

症例2 67歳の男性

58歳：右下肢の動作緩慢で発症。某大学の神経内科でPDと診断された。ドパミン補充は有効だった。66歳：幻覚妄想のため当科を紹介受診した。服薬はL-dopa・DCI 600 mg, pergolide 1500 μg, bromocriptine 7.5 mg, amantadine 150 mg, droxydopa 900 mg, trihexyphenidyl 2 mg であった。垂直方向の核上性眼球運動障害を認め，筋トーンは頸部や体幹で高く四肢は正常だった。びっくりして恐れおののくような顔つきで，転びやすいのに向こう見ずに歩くため顔面には多数の擦過傷を認めた。症状的には既に典型的RSだった。頭部MRIでも中脳被蓋の著明な萎縮を認めた。内服薬を漸減中止したところ幻覚妄想は消失した。運動症状は不変だったため amantadine 100 mg と tandospirone 15 mg を投与したところ，歩行が改善した。

症例3 69歳の男性

62歳：右手でボタンを掛けられなくなった。63歳：近医でPDと診断され，L-dopa・DCIを開始。64歳：wearing-off現象が出現。Pergolide追加。65歳：pramipexoleに変更，66歳：当科を紹介受診。服薬はL-dopa・DCI 600 mg, pramipexole 2.25 mg であった。日中はonで庭仕事に熱中し，過食症や

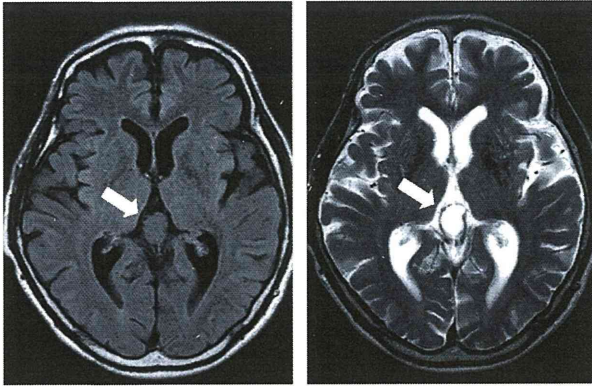


図2 症例3のMRI T1強調(左) T2強調(右)画像. 矢印の先に松果体腺腫を認める.

病的賭博を認めた. 夜間は off でトイレまで歩けなかった. 68歳:核上性垂直性眼球運動障害, 開眼失行が出現. 歩行は wide base で後屈気味. 姿勢反射障害を認めたが, すくみ足や突進歩行は認めなかった. PSP-P を疑ったが MRI で明らかな萎縮は認めず, 松果体腺腫を認めた(図2). 眼球運動障害は松果体腺腫による Parinaud 症候群の可能性も考えられた. 69歳: L-dopa・DCI の効果が減弱. 頸は後屈して硬く, 嚥下障害が加わった. 独歩, 座位保持とも困難で applause sign を伴った. 臨床的には PSP-P と考えられたが, MRI で明らかな中脳被蓋の萎縮は確認できず(図3), MIBG 心筋シンチの H/M 比は early で 1.54, delay で 1.37 と明らかに低下していた.



図3 症例3のMRI T1強調矢状断
中脳被蓋の明らかな萎縮は認めない.

症例4 67歳の女性

60歳:左手の振戦が出現. 62歳:某病院で Yahr II 度の PD と診断された. L-dopa・DCI は有効だった. 64歳, L-dopa・DCI の効果不十分となり, 当科を紹介受診した. 頸部と左手首に筋強剛を認めた. 姿勢反射障害が明らかで Yahr III 度であった. 眼球運動に制限なく, 嚥下障害も認めなかった. 服薬は L-dopa・DCI 150 mg, pergolide 1000 μ g, selegiline 5 mg であった. L-dopa・DCI 150 mg を 500 mg まで漸増したが効果を認めなかった. L-dopa 負荷試験では L-dopa の血中濃度は十分上昇していることが確かめられた. MRI では中脳被蓋がわずかに萎縮していた(図4). MIBG 心筋シンチの H/M 比は early で 1.49, delay で 1.29 と低下していた. ドパ脱炭酸酵素の活性を見る FMT (6-[18 F] fluoro-meta-tyrosine) -PET では両側被殻で取り込み低下を認めた. PD では通常被殻の尾部ほど取り込み低下が強い⁹⁾. 本例では一定の傾向を認めず, 被殻内で不規則に取り込み低下を認めた. ドパミン補充療法の効果は失われ, RS に有効なことのある droxydopa, amitriptyline, amantadine, tandospirone を試みたが, 効果を認めなかった. その後, 核上性の眼球運動障害, 嚥下障害, 頸部ジストニアなど RS 様の症状が相次いで発現して寝たきりとなった.

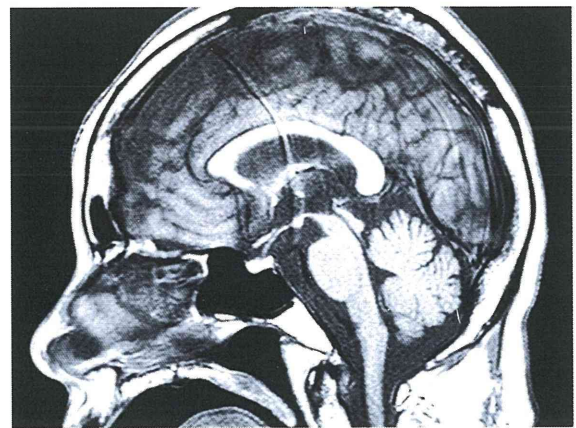


図4 症例4のMRI T1強調矢状断
中脳被蓋はわずかに萎縮している.

D. 考察

各症例とも、発症初期には臨床症状も MRI 所見も典型的な PD と考えられた。ドパミン補充療法は有効であったが、経過とともにその効力は失われ、最終的に RS と同様の症状を認めるようになった。典型的な PD として経過した期間は症例 1 が 15 年、症例 2 が 8 年、症例 3 が 5 年、症例 4 が 4 年と様々であるが、発症初期に PSP-P と PD とを臨床的に鑑別することは困難と考えられた。

症例 2 は薬効が失われても PD の診断が見直されなかったため、治療薬を次々と追加され、その結果幻覚・妄想などの副作用が出現するに至った。PSP-P であっても薬効があれば薬剤を使用すべきである。しかし、効果が失われた薬剤は使い続けるべきでない。PD 患者を治療していて薬効が失われたときに、我々は用量が不足しているのではないかと思い、服薬量を増やすたりより強力な治療薬を投入したりする。初期には PD と診断されていても、実は PSP-P の可能性がある。PD 患者で薬効が失われたときにはこれを思い出して、診断そのものを見直すことも必要である。

PSP-P の初期には MRI で萎縮を認めないことも多いが、症状が進行して RS 様の症状を呈する頃には徐々に中脳被蓋の萎縮が出現する。症例 3, 4 は発症後ともに 7 年経過している。今のところ中脳被蓋の萎縮はわずかで、典型的とまでは言えない。PD を含むレビー小体病において取り込み低下を認める MIBG 心筋シンチは、RS では原則として取り込み低下を認めない¹⁰⁾。PSP-P では症例 1 のように 18 年経過しても取り込み低下を認めない症例もあるが、症例 3, 4 はそれぞれ発症後 7 年、4 年で明らかな取り込み低下を示した。ドパ脱炭酸酵素活性を見る FMT-PET では被殻での活性低下を認め、黒質から被殻に投射するドパミンニューロンは脱落しているものと考えられた。PD では活性低下が被殻の尾部より頭部に向かって進行するのに対して、症例 4 では被殻内で不規則な活性低下を認めた。

E. 結論

発症初期に PSP-P を臨床診断することは難しい。PD と診断しても、常に PSP-P の可能性を念頭に置く必要がある。PSP-P の初期はドパミン補充療法が有効なことが多いので、積極的に治療すべきである。進行するとドパミン補充の効果が失われる。このときは診断を見直して、効果のない薬剤は中止しよう。我々は一度診断がつくと、その診断にとられる傾向がある。他人の診断は常に疑う必要があるし、自らの診断は更に疑う必要がある。PSP-P の初期の MRI 像は正常なことが多いが、RS 様の症状を呈する頃になると中脳被蓋の萎縮が出現する。MIBG 心筋シンチは最後まで取り込み低下を認めないこともあるが、初期から取り込み低下を認める症例も存在するので注意が必要である。

F. 文献

1. Richardson JC, et al. *Trans Am Neurol Assoc* 88: 25–29, 1963
2. Steele JC, et al. *Arch Neurol* 10: 333–59, 1964
3. Williams DR, et al. *Brain* 128: 1247–58, 2005
4. Savoiardo M, et al. *J Neural Transm Suppl* 42: 93–110, 1994
5. Imai H, et al. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* 18: 787–794, 1974
6. Williams DR, et al. *Mov Disord* 22: 2235–2241, 2007
7. Collins SJ, et al. *J Neurol Neurosurg Psychi* 58: 167–173, 1995
8. Kanazawa M, et al. *Mov Disord* 24: 1312–1318, 2009
9. Asari S, et al. *BMC Neurol* 11: 35–40, 2011
10. Yoshida M. *J Neurol Sci* 155: 60–67, 1998

Richardson 症候群と PSP-P ～病理の立場から～

齊藤祐子^{1) 2)}，村山繁雄²⁾

- 1) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
- 2) 都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク

研究要旨

臨床神経病理学的に PSP と診断された 2 施設の剖検例について後方視的に検討した。高齢者ブレインバンクの半脳凍結 820 例、国立精神・神経医療研究センター病院（NCNP）連続剖検約 940 例のなかからそれぞれ 17 例、10 例を抽出した。臨床的に PSP Richardson 症候群（PSP-RS）と PSP parkinsonism（PSP-P）を抽出して検討した。PSP-RS は PSP-P と比べて脳幹タウ病変が強く、レビー小体病理を伴い易い傾向にあった。施設間で、年齢や PSP の亜型の割合が異なっていた。バイオマーカーのデータが揃った症例を集めた多施設共同研究が、今後必要と考えられた。

A. 研究目的

PSP の最終診断は剖検診断によらざるを得ない。病理で確定診断のついた PSP について、Williams らが提唱した PSP の亜型である、PSP Richardson 症候群（PSP-RS）と PSP parkinsonism（PSP-P）を抽出し、その特徴を明らかにする。そして有意義なバイオマーカーの可能性を探る。

B. 研究方法

東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク（BBAR）の半脳凍結保存連続剖検例 820 例と国立精神・神経医療研究センター病院ブレインバンクのパラフィン包埋切片保存例約 940 例を対称とし、臨床病理学的に PSP と診断された例を抽出した。後方視的に病歴、画像、バイオマーカーの検討を行った。

（倫理面への配慮）

両施設ともに遺族承諾のもと、死体解剖保存法に従い病理解剖、病理組織の検索・保存、研究を行っている。後方視的研究結果は匿名化している。

C. 研究結果

1. 臨床像

BBAR では 820 例中 PSP は 17 例であった。男

性 15 例、女性 2 例、平均死亡年齢は 80.3 歳、平均罹病期間は約 6.4 年であった。死亡時の亜型で見ると PSP-RS は 8 例、PSP-P は 2 例であった。

ただし PSP-RS のうち 3 例はカルテの記載の診断は PD であるが、神経所見を Williams らの分類にあてはめると PSP-RS となる。そのほかは、純粹無動症、認知症、小脳症状、進行性非流暢性失語、corticobasal syndrome などであった。PSP-RS 8 例のうち抗パ剤を投与された 5 例中 2 例は効果あり、2 例は軽度の効果ありとされている。ブドウ糖代謝の PET、ドパミン系の PET や MRI 正中矢状断の中脳被蓋/橋面積比が診断のポイントとなっている。髄液中のタウ、リン酸化タウ、アミロイドβの値は前 2 者の軽度の上昇傾向があった。

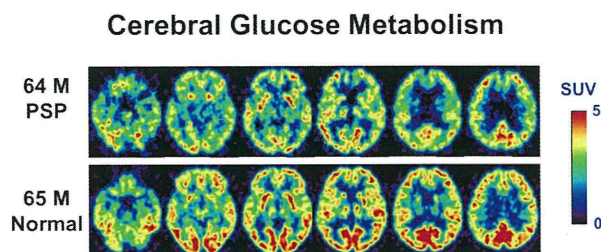


図 1 剖検で確定診断された PSP-RS と対照のブドウ糖代謝 PET。前帯状回・前頭弁

蓋・中脳の血流低下が特徴。PD と異なり、線条体の代謝亢進を認めない。

NCNP ブレインバンクでは PSP 10 例が抽出された。男性 7 例で女性は 3 例であった。平均死亡年齢は 70.6 歳、平均罹病期間は 6.4 年であった。死亡時の亜型で見ると PSP-RS が 8 例、corticobasal syndrome が 2 例であり、PSP-P とみなされる症例は認められなかった。PSP-RS のうち、抗パ剤を投与されていた 6 例中 3 例で効果が認められたとされている。

2. 病理像

症例亜型による比較では PSP-P は PSP-RS より病変の強度およびひろがり軽度である。両者については Williams らの報告を裏付ける結果が得られた。

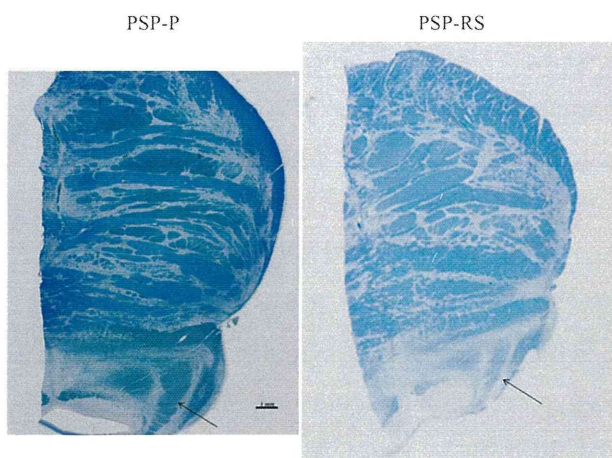


図 2

PSP-P と PSP-RS の橋のセミマクロ像。上小脳脚 (矢印) の萎縮は PSP-P では軽い。

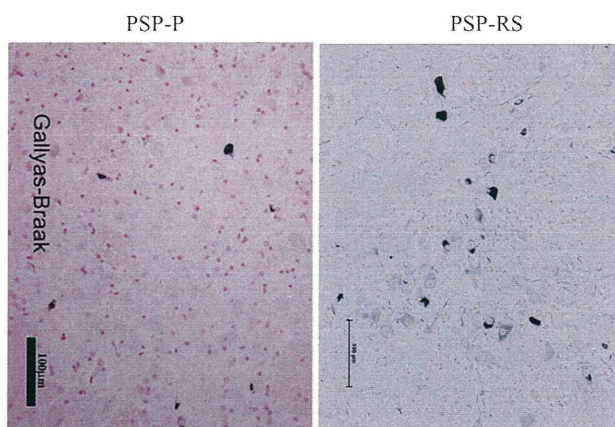


図 3

PSP-P と PSP-RS の橋核の病理像。PSP-P は PSP-RS と比較して軽い。(ガリアス・ブランク鍍銀染色)

またレビー小体を認めた症例は NCNP の 10 例中 4 例、BBAR の 17 例中 2 例であった。特徴としては末梢自律神経系のみにもみられた症例が 2 例あること、中枢神経系に広がっている症例では Braak ステージが 5 や 6 など高い傾向にあった。



図 4 PSP において左心室前壁の神経束にみられた偶発性レビー小体。本例では、ほかに嗅球と扁桃核にわずかにレビー小体関連病理を認めたのみ。

D. 考察

PSP-RS と PSP-P は臨床的な定義に少なからず問題はあつたものの、2 施設の剖検例の後方視的検討から以下のことが明らかとなった。

臨床的には MRI の矢状断の中脳被蓋/橋面積比は有用である。またドパミン系の PET と FDG PET を組み合わせることで、PSP-P と PD の鑑別は可能であると考えられる。脳血流シンチの統計画像と、将来 dopamin transporter の SPECT が本邦でも撮像可能になれば、診断に貢献しよう。

病理学的には、Williams らの報告にあるように、PSP-P のほうが PSP-RS と比較してタウオパチーの程度やひろがり軽傾向にある。今後数を増やし、臨床の経過年数や症状との詳細な検討が必要と考えられる。近年 Halliday らのグループは PSP-RS は PSP-P と比べて皮質の萎縮が強いという報告を出している。これについては、画像

的に有用であるかいなかの検証が、必要である。

E. 今後の展望

1. 多施設共同研究

今回 2 施設の剖検例を検討したが、平均年齢や PSP の亜型の分布に明かな違いがあり、病院の役割により、受診する症例の特徴が異なるためと考えられる。今後、多施設共同研究が重要である。

NCNP および BBAR では、PSP 病理診断凍結半脳例で、抗 4R tau 抗体免疫染色、GB 鍍銀染色を用い、関心解剖学的部位を、神経原線維変化、pretangle、tuft· shape astrocyte、coiled body、thread を数えることで、臨床症状との対応を検討していくことを予定している。

2. 確定診断例の髄液の蓄積

髄液については前方視的に可能な限り保存をし、剖検による確認を行っていく必要がある。その上で、バイオマーカーとして有用な指標を探す研究リソースとしていくことが重要である。

3. Subclinal PSP 例の検討

BBAR では、病理学的に、GB 鍍銀、抗 4R tau 抗体免疫染色で中脳・扁桃核を網羅的にスクリーニングしている。その結果、半脳凍結保存 820 例 (PSP は 17 例) 中、PSP 初期変化と考えられる症例は 30 例に存在する。その病変分布を詳細に検討することで、PD のように、交感神経節、嗅球のような最強点の有無と、進展パターンの有無を明らかにしていく必要がある。

4. 動的神経病理

PD/ PSP/ CBD 例に関して、神経症状の経時変化を、ビデオにおさめ、MRI 3D 画像 VSRAD (new version)、TmECD SPECT eZis 3.0 で、萎縮・血流の経時変化との対応をみる。生前同意ブレインバンク登録を含め、剖検確定診断を得る努力を行う。最終病理と、臨床画像の経時変化を組み合わせることで、症状と病変部位と背景病理の対応を明らかにしていくことで、臨床診断基準の作製、病因追求への基礎資料を提供していくことが、有用と考えられる。

E. 結論

PSP-RS と PSP-P について、両者の共通点と相違点について述べた。

F. 文献

1. Williams DR, et al. Brain 1247–1258, 2005
2. Williams DR, et al. Lancet Neurol 270-279, 2009
3. Schofield EC, et al. Mov Disord 256-63, 2011