

201324018A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(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 25(2013)年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中 野 今 治

平成 26(2014)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

(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

2013 年度 総括・分担研究報告書

ANNUAL REPORT 2013 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

東京都立神経病院 院長

Chairman: IMAHARU NAKANO, M.D.

The director of a Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

平成 26(2014)年 3 月

March 2014

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)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> 筋萎縮性側索硬化症 樫 忠雄(新潟大学脳神経内科教授) </div> ↓
1973年度	(昭和48年度)	
1974年度	(昭和49年度)	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 運動ニューロン疾患 樫 忠雄(新潟大学脳神経内科教授) </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 異常運動疾患 豊倉康夫(東京大学臨床部門教授) </div> </div> ↓
1975年度	(昭和50年度)	
1976年度	(昭和51年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 変性性神経疾患 豊倉康夫(東京大学臨床部門教授) </div> ↓
1977年度	(昭和52年度)	
1978年度	(昭和53年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中西孝雄(筑波大学神経内科教授) </div> ↓
1979年度	(昭和54年度)	
1980年度	(昭和55年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中西孝雄(筑波大学神経内科教授) </div> ↓
1981年度	(昭和56年度)	
1982年度	(昭和57年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中西孝雄(筑波大学神経内科教授) </div> ↓
1983年度	(昭和58年度)	
1984年度	(昭和59年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 萬年 徹(東京大学神経内科教授) </div> ↓
1985年度	(昭和60年度)	
1986年度	(昭和61年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 萬年 徹(東京大学神経内科教授) </div> ↓
1987年度	(昭和62年度)	
1988年度	(昭和63年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 柳澤信夫(信州大学第三内科教授) </div> ↓
1989年度	(平成元年度)	
1990年度	(平成2年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 田代邦雄(北海道大学神経内科教授) </div> ↓
1991年度	(平成3年度)	
1992年度	(平成4年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 田代邦雄(北海道大学神経内科教授) </div> ↓
1993年度	(平成5年度)	
1994年度	(平成6年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 葛原茂樹(三重大学神経内科教授) </div> ↓
1995年度	(平成7年度)	
1996年度	(平成8年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 葛原茂樹(三重大学神経内科教授) </div> ↓
1997年度	(平成9年度)	
1998年度	(平成10年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(自治医科大学神経内科教授) </div> ↓
1999年度	(平成11年度)	
2000年度	(平成12年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(自治医科大学神経内科教授) </div> ↓
2001年度	(平成13年度)	
2002年度	(平成14年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(自治医科大学神経内科教授) </div> ↓
2003年度	(平成15年度)	
2004年度	(平成16年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(東京都立神経病院 院長) </div> ↓
2005年度	(平成17年度)	
2006年度	(平成18年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(東京都立神経病院 院長) </div> ↓
2007年度	(平成19年度)	
2008年度	(平成20年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(東京都立神経病院 院長) </div> ↓
2009年度	(平成21年度)	
2010年度	(平成22年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(東京都立神経病院 院長) </div> ↓
2011年度	(平成23年度)	
2012年度	(平成24年度)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 神経変性疾患 中野今治(東京都立神経病院 院長) </div> ↓
2013年度	(平成25年度)	

【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)】
【分科班:筋萎縮側索硬化症 分科班代表者
青木 正志(東北大学神経内科教授)】

平成25年度 神経変性疾患に関する調査研究班 班員名簿

(平成25年12月現在)

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	中野 今治	東京都立神経病院 脳神経内科	院長
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	京都大学医学部附属病院 神経内科	准教授
	岡本 幸市	公益財団法人 老年病研究所	所長
	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 附属疾患生命工学センター臨床医工学部門	客員研究員
	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	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	三重大学大学院地域イノベーション学研究科	招聘教授
	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 精神機能病学分野	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
	辻 省次	東京大学医学部附属病院 神経内科学	教授
	土井 由利子	国立保健医療科学院 免疫調査研究分野	統括研究官
	徳田 隆彦	京都府立医科大学大学院医学研究科 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	公益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	自治医科大学医学部内科学講座 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	順天堂大学医学部附属練馬病院・脳神経内科	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	副院長・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	名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野	教授	
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	
清水 俊夫	東京都立神経病院 脳神経内科	脳神経内科部長	

研究協力者	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部 生理学教室	教授
	加藤 信介	鳥取大学医学部医学科脳神経病理学講座 脳病態医科学分野	准教授
	加藤 丈夫	山形大学医学部 第三内科	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
	瀧山 嘉久	山梨大学医学部 神経内科学講座	教授
	田中 啓二	財団法人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
事務局	長尾 雅裕	東京都立神経病院 脳神経内科 〒183-0042 東京都府中市武蔵台2-6-1 TEL : 042-323-5110 内線 6616 FAX : 042-322-6219 e-mail: masahiro_nagao@tmhp.jp	脳神経内科医長
経理事務担当者	井尻 萬里子	東京都立神経病院 事務局 TEL : 042-323-5110 内線 3258 FAX : 042-322-6219 FAX : 042-322-6219 e-mail: sk_hisho@tmhp.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 25 年 7 月 19 日 於：東京，都市センターホテル

・プログラム	1
--------	---

セッション I : PSP/CBD update

1. 臨床 (動画) からみる atypical tauopathy	3
饗場 郁子 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院	
2. 病理からみる atypical tauopathy	7
吉田 眞理 愛知医科大学加齢医学研究所	
3. 新規 PET トレーサー [¹¹ C]PBB3 による in vivo tau imaging	11
平野 成樹 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学	
島田 斉 独立行政法人放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター	

セッション II : 運動ニューロン疾患と核ワールド

1. ncRNA と ALS 関連蛋白	15
廣瀬 哲郎 独立行政法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門	
2. ALS の核と核小体：蛋白合成との関連から	18
小柳 清光 信州大学医学部神経難病学講座 分子病理学部門	
3. ALS と major spliceosome	22
山中 宏二 名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野	
4. ALS と minor spliceosome	25
石原 智彦 新潟大学脳研究所神経内科	
5. ALS と splicing	28
石垣 診祐 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科	
6. TDP 43 と FUS による RNA 制御	32

II. 研究報告

班会議 平成 25 年 12 月 20 日～ 21 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 東京都立神経病院 脳神経内科
- 研究報告集
 - 1. 孤発性パーキンソン病のゲノム解析 -----47
 - 戸田 達史 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学
 - 2. PARK9 (ATP13A2) の分子病態とリソソームの障害 -----50
 - 服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科
 - 3. メダカを用いた GBA 変異とパーキンソン病の関連性の解析 -----52
 - 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)
 - 4. セピアプテリン還元酵素 KO マウスにおける運動障害の解析 -----56
 - 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
 - 5. パーキンの糖化に対するパーキン関連蛋白の関与 -----59
 - 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
 - 6. パーキンソン病における黒質超音波、嗅覚機能検査および
MIBG 心筋シンチグラフィの診断的意義 -----62
 - 三輪 英人 順天堂大学医学部附属練馬病院 神経内科
 - 7. パーキンソン病におけるレム期睡眠行動異常症 -----66
 - 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
 - 8. パーキンソン病患者における血中ビタミン濃度について -----68
 - 野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学
 - 9. パーキンソン病の姿勢異常の病態と治療に対する検討 -----71
 - 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の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果 -----75
 - 柏原 健一 財団法人操風会 岡山旭東病院 神経内科
 - 11. パーキンソン病の精神症状に対する抑肝散の有効性に関する検討 -----79
 - 服部 信孝 順天堂大学医学部 脳神経内科

12. パーキンソン病におけるイノシン服用の安全性について -----83
野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学
13. パーキンソン病遺伝子治療における AADC 遺伝子の長期発現 -----86
中野 今治 東京都立神経病院
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
14. パーキンソン病患者の代替医療利用状況に関する研究 -----89
藤本 健一 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門
15. [11C]PBB3 PET による PSP/CBD のタウイメージング -----93
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
16. パーキンソン症候群の鑑別診断における Tau imaging の有用性 -----97
徳田 隆彦 京都府立医科大学分子脳病態解析学 (神経内科)
17. PSP と CBD の臨床的鑑別に有用な病理学的所見の探索 -----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. 進行性核上性麻痺と臨床診断された症例の背景病理 -----105
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. 進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する
遺伝性神経疾患家系の遺伝子解析研究 -----108
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
20. MSA の発症機序に関する免疫組織化学的検討 -----111
望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
21. レビー小体病死后脳リソース構築 -----115
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)
22. パーキンソニズムを主症状とした
遺伝性プリオン病 (P105L) 4 家系の臨床及び分子遺伝学的研究 -----119
辻 省次 東京大学医学部附属病院 神経内科学
23. 特定疾患調査表からみたハンチントン病 -----121
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
24. 有棘赤血球舞踏病の分子病態: chorein の機能解析 -----124
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

25. 脊髄空洞症のゲノム構造多型 (CNV) 解析 -----128
 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
26. 前頭側頭葉変性症と筋萎縮性側索硬化症における
 筋交感神経活動は類似している -----130
 中野 今治 東京都立神経病院
 瀧山 嘉久 (研究協力者) 山梨大学医学部 神経内科学講座
27. 孤発性 ALS-TDP と遺伝性 ALS とを結ぶ病因関連分子連関について
 : 孤発性 ALS の疾患特異的分子異常の解析から -----133
 郭 伸 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター
 臨床医工学部門
28. TDP-43 mRNA のポリ A 選択とスプライシングを介した自己蛋白量の制御機構
 -----136
 小野寺 理 新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析
29. 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症における共通画像マーカーの探索 --139
 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学
30. ALS を含む通常剖検例の一般諸臓器における
 リン酸化 TDP-43 の蓄積に関する検討 -----142
 岡本 幸市 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学
31. 筋萎縮性側索硬化症の大脳皮質における TDP-43 組織像の
 多様性の検討: 臨床病理、および生化学的解析 -----145
 高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野
32. 紀伊 ALS-parkinsonism-dementia complex 家系の臨床病理学的検討 -----149
 中野 今治 東京都立神経病院
 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
33. SQSTM1 遺伝子に複合ヘテロ接合性変異を認めた ALS の 1 剖検例 -----153
 高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 病理学分野
34. 約 30 年意思伝達可能であった呼吸器装着した孤発性筋萎縮性側索硬化症
 (sALS): 変性が運動ニューロンにほぼ限定され、運動ニューロンに封入体がない
 3 剖検例 -----157
 清水 俊夫 東京都立神経病院 脳神経内科
35. ALS の進行を規定する因子の探索同定 - JaCALS の解析から -----160
 祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

36. 日本人家族性 ALS における FUS/TLS 遺伝子変異の重要性について -----164
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学
37. 筋萎縮性側索硬化症の新規病因遺伝子 ERBB4 (ALS19) の同定 -----167
辻 省次 東京大学医学部附属病院 神経内科学
38. ALS 患者における TFG 変異のスクリーニングと機能解析 -----169
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
39. 紀伊半島の ALS/PDC における脳脊髄液中酸化ストレスの解析 -----172
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
40. 臨床調査個人票を用いた筋萎縮性側索硬化症に関する記述疫学研究 -----176
土井由利子 国立保健医療科学院疫学調査研究分野
41. 筋萎縮性側索硬化症における横隔神経伝導検査所見と
呼吸機能・生命予後との関連 -----181
清水 俊夫 東京都立神経病院 脳神経内科
42. ALS 患者の腰仙髄における下位運動ニューロン障害の進展形式 -----184
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
43. ALS における四肢筋萎縮のパターンとその規定因子 -----187
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
44. 神経反復刺激試験 (RNS) による筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と
頸椎症性筋萎縮症 (CSA) の鑑別 -----190
園生 雅弘 帝京大学医学部 神経内科
45. 長期 TPPV (気管切開下陽圧換気療法) 施行の
孤発性 ALS 患者における機能予後 -----193
饗場 郁子 独) 国立病院機構 東名古屋病院 神経内科
46. ALS マウスモデルにおけるコネクシンの神経病理学的検討 -----196
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野
47. ALS マウス脊髄運動ニューロンでは Asidan 関連遺伝子 NOP56 蛋白は
発病初期から減少する -----199
阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究所 脳神経内科学
48. 脊髄性筋萎縮症における新規 SMN1 遺伝子解析法による遺伝子変異の同定 --202
齋藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

49. 下位運動ニューロン症候のみを呈し、予後良好な経過を示した症例でみいだされた遺伝子変異 -----	207
中野 今治 東京都立神経病院	
50. ALS-FUS モデルショウジョウバエの表現型を修飾する因子の探索 -----	210
徳田 隆彦 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子脳病態解析学（神経内科）	
51. GDNF, HGF, IGF 1 発現骨髄間葉系幹細胞による ALS 動物モデル治療－行動解析 および病理学的検討 -----	215
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	
III. 研究成果に関する一覧表 -----	218

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25年度ワークショップ プログラム

◆日程：平成25年7月19日（金）10：00～16：05

◆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
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 課長補佐 田中 桜 様

セッションⅠ：PSP/CBD update (敬称略)

座長：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）
長谷川 一子（独立行政法人国立病院機構相模原病院）

- 10：10～10：45 1. 臨床（動画）からみる atypical tauopathy
演者：饗場 郁子（独立行政法人国立病院機構東名古屋病院）
- 10：45～11：20 2. 病理からみる atypical tauopathy
演者：吉田 眞理（愛知医科大学加齢医学研究所）
- 11：20～11：55 3. 新規PETトレーサー^{[11C]PBB3}による in vivo tau imaging
演者：平野 成樹（千葉大学大学院医学研究院 神経内科学）
島田 斉（独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター）

11：55～12：35

昼 食

セッションⅡ：運動ニューロン疾患と核ワールド

座長：山中 宏二（名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野）
小野寺 理（新潟大学脳研究所 分子神経疾患資源解析）

- 12：35～13：25 1. ncRNA と ALS 関連蛋白
演者：廣瀬 哲郎（独立行政法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門）
- 13：25～13：35 2. ALSの核と核小体：蛋白合成との関連から
演者：小柳 清光（信州大学医学部神経難病学講座 分子病理学部門）
- 13：35～13：45 3. ALSと major spliceosome
演者：山中 宏二（名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野）
- 13：45～13：55 4. ALSと minor spliceosome
演者：石原 智彦（新潟大学脳研究所 神経内科）
- 13：55～14：10 総合討論（15分）
- 14：10～14：25 5. ALSと splicing
演者：石垣 診祐（名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科）
- 14：25～14：40 6. TDP-43 と FUS による RNA 制御
演者：河原 行郎（大阪大学大学院医学研究科 遺伝子機能制御学）

14：40～15：00

coffee break

セッションⅢ：特別講演・iPS細胞

座長：岡野 栄之（慶応義塾大学医学部 生理学教室）

- 15：00～16：00 創薬・病態研究への疾患特異的 iPS 細胞の利用 ～課題と展望～
演者：笹井 芳樹（理化学研究所発生・再生科学総合研究センター）

16：00～16：05 閉会挨拶 研究代表者 中野 今治

《事務局》東京都立神経病院 〒183-0042 東京都府中市武蔵台二丁目6-1

TEL：042-323-5110 FAX：042-322-6219 E-mail：sk_hisho@tmhp.jp http://www.byouin.metro.tokyo.jp/tmnh/

臨床（動画）からみる atypical tauopathy

饗場郁子¹⁾ 齋藤由扶子¹⁾, 後藤敦子¹⁾, 横川ゆき¹⁾, 見城昌邦¹⁾, 片山泰司¹⁾
田村拓也¹⁾, 榎原聡子¹⁾, 犬飼 晃¹⁾, 辰己新水²⁾, 三室マヤ²⁾, 岩崎 靖²⁾, 吉田眞理²⁾

1) 国立病院機構東名古屋病院神経内科, 2) 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy:PSP)、大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の中で、各々典型的な臨床像をとらなかった例について、動画を中心に臨床像を検討した。PSP 早期死亡例は、PSP の臨床像を欠いていたが、嚙声、垂直姿勢、顔面を含む反射の亢進、手で顔を触る動作などが認められた。純粹無動症型 PSP(PSP-PAGF)は発語あるいは歩行のすくみを認め、臨床、画像ともに進行が緩徐であった。小脳型 PSP(PSP-C)は初期から小脳性運動失調を認め脊髄小脳変性症と診断されていたが、初期には歩行速度が速く、前頭葉徴候を認め、小脳萎縮がみられなかった。CBD 非典型例は、表現形である臨床診断 (PSP、DLB など) の診断基準に該当し、正しく診断できない例がほとんどであった。非典型例を生前に正しく診断するには、従来の診断基準にない新たな視点が必要である一方で、4-repeat tauopathy という大きな枠で、臨床症候の感度・特異度を検討する視点も重要である。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy:PSP)¹⁾、大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)²⁾の臨床像は多彩で、原著で報告された典型例以外に、さまざまな臨床型が報告されている。非典型的な経過をとる例の生前の臨床診断は難しく、病理診断が golden standard である。今回われわれは、典型的な臨床像を示さなかった PSP および CBD 症例の臨床像、特に動画を中心に検討し、各々の特徴について報告する。

B. 研究方法

国立病院機構東名古屋病院にて臨床・病理診断した PSP および CBD の中で、各々典型的な症候を呈さなかった例を対象とした。

(倫理面への配慮)

病理診断例は、剖検時に研究利用についての説

にて承認された文書にて同意を得た。また臨床診断例は、動画使用について文書あるいは口頭で同意を得た。

C. 研究結果

4-repeat tauopathy は 22 例存在し、その内訳は PSP14 例、CBD5 例、いずれにも該当しない 4-repeat tauopathy が 3 例であった。

1. PSP

PSP は、垂直性核上性注視麻痺や、転倒を伴う姿勢保持障害などを呈する典型的なリチャードソン症候群³⁾の他、パーキンソン病様の経過をとる PSP-Parkinsonism(PSP-P)⁴⁾、歩行あるいは発語のすくみ現象を主徴とする Pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)⁵⁾、進行性非流暢性失語を呈する PSP with primary non fluent aphasia (PSP-PNFA)⁶⁾、大脳皮質基底核変性症の臨床像を示

す PSP-CBS⁷⁾、初期に小脳性運動失調が目立つ PSP with cerebellar ataxia (PSP-C)⁸⁾などの臨床病型が知られるようになった。

PSPと病理診断した PSP14例の内訳はリチャードソン症候群 11例、PSP-C1例、PSP-Pに準ずる例が1例、発症7ヶ月で死亡し、PSPの臨床像を呈さなかった例が1例であった。

(1) 早期死亡 PSP (剖検例)

77歳時嚥下障害で発症し、他院神経内科よりパーキンソン病 (PD) あるいは ALS を疑われ紹介され、発症4ヶ月目に入院。右優位の安静時振戦と軽度固縮を認め、眼球運動は正常で MRI では脳幹の萎縮を認めず、胃瘻造設後退院したが、陈旧性肺結核に肺炎を合併し、全経過7ヶ月で死亡。生前には垂直性核上性注視麻痺、姿勢保持障害、体軸性固縮など PSP の臨床像を示さなかった。最終臨床診断は PD であったが、PD としては嚥下障害の出現が早い点、高度の嚔声を認めた点、palmomental reflex, 下顎反射、Babinski 徴候が陽性であった点が非典型的であった。姿勢は垂直で、手で顔に触る所見が陽性であった。

(2) PSP-PAGF

症例 1 (臨床例) : 76歳時両手振戦で発症。1年後より発語のすくみ、吃音あり。発症7年目まで杖歩行可能。歩行時のすくみはみられなかった。9年目に死亡。MRI では進行期に至るまで中脳被蓋の萎縮は比較的軽度であった。

症例 2 (臨床例) : 55歳時発症。発語のすくみに加え方向転換時の著明なすくみを認めた。発症5年の時点で独歩可能。中脳被蓋の萎縮は軽度で、淡蒼球の T2 高信号を認めた。

(3) PSP-C

症例 1 (臨床例) : 56歳時より呂律がまわりにくい、歩行時ふらつき、高いところにある物をとろうとすると転ぶ。他院神経内科で MSA-C と診断された。発症1年目には眼球運動障害を認めず、slurred speech、四肢の小脳性運動失調を認め、姿勢は垂直で、歩行速度は速く不安定であった。姿勢保持障害を認め、模倣行動など前頭葉徴候が

みられた。MRI では橋被蓋の萎縮と T2 高信号を認め、正中矢状断像で軽度の中脳被蓋萎縮を認めた。2年目に垂直性核上性麻痺が明らかとなった。4年目には嚥下障害が高度となり胃瘻を造設し、発症9年3ヶ月で死亡。きわめて高度の中脳被蓋萎縮に加え、橋被蓋、小脳の萎縮を認めた。

症例 2⁹⁾ (剖検例) : 61歳時発症し、初期に SCD と診断。発症5年の時点では、臥床状態で、胃瘻栄養。四肢は hypotonic、hyperkinetic、hyperflexion であった。眼球は開散位で、口蓋ミオクローヌス、四肢の小脳性運動失調、両側把握反射、視覚性探索反応を認めた。SCD と診断されていた早期には小脳萎縮はみられず、5年目には第4脳室の拡大、小脳萎縮を認めた。

2. CBD

病理診断した CBD は5例全例が CBS を呈さず、非典型例であった。

症例 1 (剖検例) : 51歳発症。認知機能障害が早期より出現、高度に進行、意識清明度の変動が顕著で、鮮明な再現性の幻視の出現、パーキンソニズムを認め、自律神経障害が目立つことより DLB を疑った。発症2年目に入院。動作緩慢、四肢固縮、姿勢保持障害などパーキンソニズムを認めたが、左右差はなく、大脳皮質徴候はみられなかった。2年8ヶ月で死亡。本例は、Armstrong らの CBD 臨床診断基準¹⁰⁾で提唱された progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) に該当し、possible CBD の項目を満たしたが、DLB の診断基準¹¹⁾においても probable DLB に合致した。

症例 2 (剖検例) : 53歳発症。車の運転が荒くなり、頻回の交通事故を起こす、宴席上で勝手に食べ始めるなどの異常行動が出現し、精神科を受診。Pick 病、FTDP-17 と診断された。その後動作緩慢、易転倒性などパーキンソニズムが出現し、神経内科を受診。垂直性核上性注視麻痺、姿勢保持障害などから PSP と診断。発症5年目に入院。パーキンソニズムに加え、作話、把握反射、視覚

性探索反応など著明な前頭葉徴候を認めたが、臨床上の左右差はなかった。本例は Armstrong らの CBD 臨床診断基準¹⁰⁾で提唱された4つの臨床病型の Frontal behavioral-spatial syndrome (FBS)および PSPS に該当し、possible CBD の項目を満たしたが、NINDS-SPSP³⁾の possible PSP にも該当した。

3. PSP、CBD 以外の 4-repeat tauopathy

3 例全例が女性で臨床診断は 2 例が PSP、1 例が CBS であった。

4. 4-repeat tauopathy 全体からみた臨床像

リチャードソン症候群が 77%でもっとも多く、CBS5%と合わせ、82%であった。一方リチャードソン症候群の背景病理は、PSP70%、CBD18%、PSP、CBD いずれにも該当しない atypical tauopathy12%であった。

D. 考察

PSP、CBD はともに多彩な臨床症候を呈することが明らかになっており、非典型的な臨床型が報告されている。今回の検討では CBD では全例が CBS に該当せず、また PSP は 14 例中 3 例が非典型例であった。

発症 7 ヶ月で死亡した PSP は、核上性注視麻痺、姿勢保持障害など PSP の主要徴候を欠き、振戦、固縮を認め PD と診断したが、PD と異なる点は、嚥下障害の出現が早い、嗄声、顔面を含む反射の亢進、手で顔に触る動作を認めた点であった。

1974 年に今井と檜林によって報告された“L-dopa 無効の純粋アキネジア”¹²⁾が臨床病理学的検討の蓄積により PSP であることが明らかになり、2007 年、Williams らにより PSP の第 3 の臨床病型として PSP-PAGF と命名された⁵⁾。PSP-PAGF では「発症が緩徐で、早期に歩行または発語のすくみ現象がある」「持続的な L-dopa の効果がない」「振戦がない」「画像でラクナやビン

スワンガー病を示唆する所見がない」「発症 5 年以内に四肢の固縮、認知症、核上性注視麻痺、血管障害による急性の局所性イベントがない」ことが臨床診断基準のとして示されている⁵⁾。自験 2 例ともに発語のすくみ現象が目立ち、1 例は歩行のすくみ現象を伴っていた。またいずれも PSP としては進行が緩徐であった。MRI 上脳幹被蓋の萎縮は軽度で、萎縮のスピードも遅かった。

PSP では、小脳からの出力系である歯状核、小脳白質、入力系である橋核、下オリーブ核が障害されることは、原著に記載されている¹⁾が、臨床上も slurred speech や初期に筋トーンが低下するなど小脳性の要素が認められるのが通常である。その中で初期から小脳性運動失調が目立ち、脊髄小脳変性症と診断されている一群がある⁸⁾。自験 2 例はいずれも早期から四肢あるいは体幹の小脳性運動失調が存在し、SCD と診断された。いずれも SCD と診断されていた初期には小脳の萎縮はみられず、小脳萎縮のない脊髄小脳変性症をみたら、PSP を鑑別に入れる必要がある。

CBD の臨床病型は極めて多彩で、2013 年に発表された CBD 臨床診断基準では CBS をはじめ、FBS、原発性進行性失語 非流暢性/失文法異型、PSPS の 4 つの臨床型が報告された¹⁰⁾。自験 5 例中 CBS は 1 例もなく、4 例は PSPS に該当し、1 例(症例 2)は FBS の基準も満たしていた。NINDS-SPSP の除外基準には、CBD を除外するために「他人の手徴候、皮質性感覚障害、局所性的の前頭あるいは側頭頭頂葉萎縮」「高度な、非対称性のパーキンソニズム(すなわち運動緩慢)」が除外項目として挙げられている³⁾が、CBD であるにもかかわらずこれらの所見が存在しなかったために、NINDS-SPSP で possible PSP と診断された。PSP の臨床像を呈する CBD を PSP と誤診しないためには、NINDS-SPSP の中に CBD を除外できるような項目が必要である。

PSP、CBD を正しく診断するには、従来の診断基準にない新たな視点が必要である。一方 4-repeat tauopathy 全体からみると、臨床像はリ

チャードソン症候群と CBS で 8 割以上を占めていた。4-repeat tauopathy という大きな枠から臨床像を後方視的に調査し、感度・特異度の高い所見を検討することも考慮すべきであろう。

E. 結論

PSP、CBD の臨床症候は多彩であり、特に非典型例を生前に正しく診断するには、従来の診断基準にない新たな視点が必要である。一方、4-repeat tauopathy という大きな枠で、臨床症候の感度・特異度を検討する視点も重要である。

F. 文献

1. Steele JC, et al:Arch Neurol, 333-359, 1964
2. Rebeiz JJ, et al:Arch Neurol, 20-33, 1968
3. Litvan I, et al:Neurology, 1-9, 1996
4. Williams DR, et al:Brain, 1247-1258, 2005
5. Williams DR, et al:Mov Disord, 2235-2241, 2007
6. Josephs KA, et al:Neurocase, 283-296, 2005
7. Tsuboi Y, et al: Mov Disord, 982-988, 2005
8. Kanazawa M, et al:Mov Disord,1312-1318, 2009
9. 饗場郁子ほか:神経内科, 230-233, 2002
10. Armstrong MJ, et al:Neurology, 496-503, 2013
11. McKeith IG, et al:Neurology, 1863-1872, 2005
12. 今井壽正ほか:神経進歩, 787-794, 1974

PSP/CBD update

病理からみる atypical tauopathy

吉田眞理 辰己新水, 三室マヤ、岩崎靖

愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

病理診断された PSP 95 例と CBD 29 例の病理学的なスペクトラムを明らかにした。PSP では typical PSP type, pallido-nigro-luysian type, CBD type の 3 つに類型化され、CBD では typical CBD type、FTD type、PSP type の 3 つに類型化され、病理学的な病変分布と変性の程度が臨床診断に影響しているが、組織像では PSP と CBD の区別は明瞭で重複はなかった。PSP と CBD の臨床病理像には広いスペクトラムがあり、従来 atypical とされてきた例もスペクトラムの一部として取り込んで疾患概念を再構成ことが望ましい。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy, PSP）と大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration, CBD）は、いずれも 1960 年代に疾患概念が提唱^{1,2)}され、当初はまれな疾患であると考えられていたが、1990 年代以降に剖検症例の蓄積、Gallyas-Braak 染色という嗜銀染色法の普及や免疫染色法による神経病理学的検索の進歩、および分子生物学の発展により、パーキンソニズムを呈する代表的疾患であり、頻度も高いことが認識されるようになった。一方、症例が蓄積された結果、原著で報告された中核的臨床病理像は、必ずしも中核的にならないことも明確となった。さらに、PSP と CBD は異なる疾患概念として提唱されているが、病理学的な病変分布には重なりがあり、臨床診断が PSP、CBD である症例の病理診断が、それぞれ CBD、PSP となる臨床診断と病理診断と逆転も少なからずおこることがわかり、臨床診断の混迷をきたした。その結果臨床的に CBD 類似の症候を示す例を大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome、CBS）とする枠組みも提唱されてい

る。本研究では、病理学的に診断された PSP と CBD の病理像を review し、後方視的に臨床像を整理し、1) typical な PSP/CBD と atypical なものの、病理学的背景を明らかにして本質的な差異はどこにあるのか、CBS とはどのような病理背景を示すのか、2) PSP と CBD は区別しうるのかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

愛知医科大学加齢医科学研究所の 4896 剖検例中、病理診断された PSP95 例と CBD29 例に関して、病理学的な変性の分布と強弱、組織学的所見を解析して、スペクトラムを明らかにする。また臨床像を後方視的に解析して、病理像と対比する。PSP と CBD の病理診断基準は Hauw ら³⁾、Dickson ら⁴⁾の基準に準拠した。病理解剖の同意は剖検時に文書で得られている。

C. 研究結果

1) PSP の病理学的なスペクトラム

病理学的に PSP と診断された中で、重大な合併病理像のある 20 例（アルツハイマー病 2 例、パ

ーキンソン病/レヴィー小体型認知症 12 例、多系統萎縮症 1 例、SCA6+レヴィー小体型認知症 1 例、筋萎縮性側索硬化症 1 例、外傷 1 例、血管障害 1 例、膠芽腫 1 例) を除外した 75 例を検討した。死亡時平均年齢は 73.9 (49~106) 歳、平均発症年齢 66.1 (39~92) 歳、平均罹病期間 8 (1~28) 年であった。

PSP の病変分布は、typical PSP type, pallido-nigro-luysian (PNL) type, CBD type の 3 つに類型化された (図 1)。typical PSP type は、淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の神経細胞脱落とグリオシス、タウ陽性 globose 型神経原線維変化、tufted-astrocyte、coiled body、threads の出現を特徴とし、被殻・尾状核、大脳皮質にも NFT とタウ陽性グリアの出現を伴う。PNL type は、淡蒼球・視床下核、黒質の変性が高度でかつ限局し、脳幹部被蓋や小脳歯状核の変性が軽い。CBD type は大脳皮質に左右差を伴う皮質変性が強く出現する。臨床像の後方視的解析^{5,6)}では、PSP-Richardson は 50 例 (67%) でこの中で 11 例は初期に SCD と診断されていた。初期に SCD と診断された PSP は PSP75 例中 14.7%、PSP-R では 22% と比較的大きな割合を示した。PSP-pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF) は 9 例 (12%)、PSP-Parkinsonism は 5 例 (6.7%)、PSP-CBS 4 例 (5.3%)、PSP-PNFA、PSP-FTD は各 1 例 (1.3%)、発症 1 年以内の 3 例と罹病期間 24 年の 1 例、詳細不明の 1 例は臨床像の解析から除外した。

臨床像と病理像を対応させると typical PSP type は臨床的に PSP-Richardson に、PNL type は PSP-parkinsonism ないし PSP-PAGF に対応した。初期に SCD と診断された症例は、画像で脳幹部・小脳萎縮 (第 4 脳室拡大) がみられたことが診断に影響し、小脳歯状核・上小脳脚、小脳白質、Purkinje 細胞、橋核などの小脳遠心路系、求心路系の変性が強いとともに、剖検時には PSP の変性の広がりと程度が全体的に強く、変性の高度な typical PSP type に含まれる傾向を認めた。小脳・橋の変性が初期から強く進む臨床病理像の存在が示唆される⁷⁾。

また PSP の組織学的所見では病変の広がりや程度が強い場合にはタウ陽性のグリア病変

tufted-astrocyte、coiled body、threads が多数出現し、病変が限局する PNL type では tufted-astrocyte の出現量も少数かつ形態的にも atypical な形態を示す傾向を認めた。

2) CBD の病理学的スペクトラム

病理学的に CBD と診断された 29 例中、合併病理像のある 3 例 (MND-TDP proteinopathy 1 例、DLB 1 例、脳性麻痺 1 例) を除いた 26 例を検討した。CBD の病理像は病変分布により 3 つに類型化され (図 2)、左右差のある皮質病変を伴う typical CBD type は 10 例 (38%)、両側前頭葉萎縮の強い frontotemporal dementia (FTD) type は 4 例 (15%)、大脳皮質病変が軽度で淡蒼球・視床下核、黒質の変性が主体で PSP 様の病変分布を示す PSP type が 12 例 (46%) であった。typical CBD type は左右差のある大脳皮質の変性が ballooned neuron、pretangle、threads、astrocytic plaque などのタウ病理として出現し、FTD type では前頭葉前方の変性が強く、PSP type では皮質変性は軽くタウの出現量も少ないが、組織学的なタウの細胞病理は CBD そのものを示した。臨床像との対応では⁸⁾、臨床的に CBS (9 例) と失語症 (1 例) を呈した 10 例はすべて typical CBD type の病理像を示し、frontal behavioral syndrome を呈した 4 例は FTD type、PSP syndrome を示した 12 例は病理学的に PSP type を示した。

3) CBS を呈した PSP

臨床的に CBS を呈した PSP は 5 例で (1 例は後に膠芽腫を合併)、1 例は PNFA の臨床像を示した。5 例は左右差を伴う大脳皮質と基底核変性を認めしたが、大脳白質の変性は CBD に比して軽く threads の出現量も少なかった。

4) Western blot (WB) の比較

PSP と CBD は分子生物学的に 4 リピータウが凝集蓄積し、剖検脳の凍結組織の解析ではサルコシル不溶画分に 64 kDa、と 68 kDa の 2 つの band に加え、PSP では 33 kDa band、CBD では 37kDa のバンドが出現することを確認した。

5) atypical tauopathy

WB では PSP 型のバンドを示しながら、病理学的

には PSP にも CBD にも分類できない症例が存在する。症例は死亡時 54 歳女性で、家族歴はない。48 歳時に小声、歩行障害で発症し、次第に動作緩慢、小刻み歩行、すくみ足が出現し、頻回の転倒などより PSP と臨床診断された。本例では病理学的にリン酸化タウ陽性、RD3 陰性/RD4 陽性の pretangle, ballooned neuron, thread を示しながら、典型的な tufted astrocyte や astrocytic plaques はみられず、また G-B 染色での嗜銀性が乏しかった。

本例の WB では 64 kDa, 68 kDa, 33 kDa band のバンドが出現し PSP 的なバンドパターンを示したが、病理像ではやや CBD 的な細胞病理像を示すものの、PSP、CBD のいずれの範疇にも分類困難であった。

D. 考察

1) typical な PSP/CBD と atypical な PSP/CBD

病理学的な変性の首座は、typical な PSP では淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核にあり、typical な CBD では左右差を伴う大脳皮質・白質、淡蒼球優位の基底核、黒質にあり、典型的な臨床像を呈する。Atypical な PSP では、淡蒼球・視床下核、黒質に変性が限局して脳幹被蓋や小脳歯状核の変性が軽い場合、あるいは大脳皮質に左右差を伴う変性を示す。Atypical な CBD では、前頭葉前方の強い変性や PSP 的な脳幹部や小脳歯状核に強い変性を伴い大脳皮質・白質の左右差を示す変性を欠くことが示された。PSP と CBD では病変分布に重複があり、これが両疾患の臨床像を区別し難いものになっている病理学的基盤と考えられる。

Atypical な PSP/CBD とされた臨床像の頻度は、例外的とするにはあまりに多い割合を占めることが明瞭である。従って、臨床像の認識として、このような広い variation を取り込んだスペクトラムを想定した疾患概念を再構成することが望ましい。

2) PSP と CBD は区別しうるのか

組織診断では一目瞭然でありながら、臨床診断と病理診断がこれほど錯綜する疾患は、これまであまり例がない。両者の臨床的な鑑別を追求する

のは、一つの方向性であると同時に、PSP ないし CBD という 4R タウオパチーの枠組みで両疾患を捉えているのも別の方向性となり得る⁹⁾。タウの細胞病理は、PSP では線維形成が明瞭で、神経細胞やグリア細胞の細胞体や近位部の突起に凝集する NFT、tufted astrocyte、coiled body であり、CBD では線維形成性が乏しく、突起のより遠位部に封入体が形成される pretangle、thread、astrocytic plaque であり、これらは形態学的に明確に区別可能で、重複はないと考えられる。つまり、病変分布が似ていても、そこに起きている細胞障害は異なっていることを示している。この基盤となるタウの分子レベルの相違を明らかにすることは重要である。

さらにこのような細胞障害の相違が、どのような臨床像、画像所見、あるいはバイオマーカーで探索することが可能か、あるいはそのヒントはどこにあるのかが問題となる。

病理学的に多数の PSP と CBD を review して比較すると、CBD はより短い罹病期間の間に大脳白質の変性、萎縮が進行することである。CBD では大脳白質のタウの沈着がより強いことと関連している。この差異は 3 年ないし 5 年程度で明瞭になってくると予想されるが、発症 1 年程度の初期診断ではあまり有用とならない可能性がある。また大脳病変の軽い PSP type の CBD では捉えがたい可能性がある。

従来から脳幹部被蓋の変性が PSP では CBD より強いと指摘され、その傾向はあるものの明確な境界線があるかどうか検討を要する。また小脳歯状核の変性は、PSP でより強いとされているが、これが MRI 画像で上小脳脚の萎縮の差異として識別可能な程度かどうか、画像と病理を合わせた検討が必要である。

さらに大脳白質病変の評価に関しては、病理学的には Binswanger 型白質脳症などの血管病変により修飾を受けやすく、MRI や CT 画像上みられる白質の信号異常の評価は病理の裏打ちがないと過大評価となる危険性がある。しかしながら、CBD の大脳白質の変性は、皮質病変の強い、萎縮の強い領域に U-fiber を巻き込んで皮質直下から出現するのに対して、Binswanger 型白質脳症では脳室周囲の深部白質に強い傾向があること