

パーキンソン病患者の代替医療利用状況に関する研究

研究分担者 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

300人のパーキンソン病患者から、代替医療の利用状況を聴取した。128人（42.7%）がサプリメントを、163人（54.3%）が健康器具を使った経験があると答えた。パーキンソン病に対する効能・効果が公に認められているサプリメントや健康器具は存在しない。多くの患者は、それを理解した上で使用していたが、パーキンソン病に効果があると信じて使用している患者も存在した。サプリメントは継続して使っている患者の割合が高かった。健康器具ではマッサージ機のような受動的に使用する器具では継続して使っている患者の割合が高かったが、エアロバイクや筋力トレーニング用の器具など、自ら身体を使うタイプの器具の使用継続率は著しく低かった。中には購入価格が異常に高いケースや、患者が被害を受けたと感じているケースも見受けられた。

A.研究目的

パーキンソン病は不足するドパミンを補充することによって、症状を修飾することは出来るようになった。しかし基本は神経変性疾患であり、現代の医学では、根本的な治療法が存在しない。そのため様々な代替医療が考案されている。現在のところ、パーキンソン病に対する効能、効果が公に認められている代替医療は存在しない。臨床の現場では、しばしば患者から代替医療について質問されることがある。そこでパーキンソン病患者の代替医療利用状況について調査した。

B.研究方法

研究対象は、2012年12月～2月に著者の外来を受診したパーキンソン病患者と介護者、先着300組である。外来診察時に、主治医がサプリメントと健康器具の使用状況について問診した。使用実績があるときは、購入金額、現在使用を継続しているか、効能、効果として何を期待しているか、製品情報はどこで入手したかを尋ねた。年齢、罹病期間、性別、

on と off での Hoehn & Yahr の重症度はカルテよ

C.研究結果

調査対象患者の年齢は 68.8 ± 9.1 （平均 \pm SD：以下同様）歳、罹病期間は 10.4 ± 6.4 年、男性 124 人、女性 176 人であった。Hoehn & Yahr の重症度は on で 0 が 10 人、I が 17 人、II が 128 人、III が 95 人、IV が 38 人、V が 12 人、off で 0 が 2 人、I が 18 人、II が 80 人、III が 67 人、IV が 72 人、V が 52 人であった（図 1）

300 人中 206 人（68.7%）が何らかの代替医療を利用していた。経口摂取するもの（いわゆるサプリメント）と健康器具に分けて集計を行った。サプリメントの使用経験があるのが 128 名（42.7%）、健康器具の使用経験があるのが 163 人（54.3%）、両方と

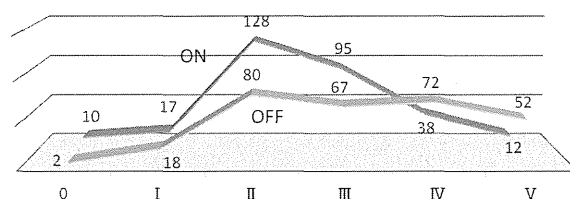


図 1 Hoehn & Yahr の重症度

On と off での重症度を示す。なお wearing-off 現象を認めない場合は on と off を同じ重症度としてカウントした

表 1 サプリメントの購入者、使用継続率、パーキンソン病への効能効果を信じている割合

サプリメントの種類	購入者 (人)	継続率 (%)	効能効果 PD (%)
総合ビタミン	15	93.3	0.0
クロレラ	12	83.3	25.0
青汁	10	60.0	0.0
グルコサミン	9	88.9	0.0
コンドロイチン	9	66.7	0.0
各種の酢	7	85.7	0.0
漢方薬	7	42.9	42.9
コエンザイム Q10	6	66.7	100.0
ブルーベリー	6	66.7	0.0
コラーゲン	6	33.3	0.0
DHA	5	100.0	0.0
核酸	5	60.0	0.0
プロポリス	5	60.0	40.0
プロテイン	5	40.0	0.0
ミキプルーン	4	75.0	0.0
カルシウム	4	50.0	25.0
ムクナ豆	4	25.0	100.0
特殊な水	4	25.0	0.0

購入者は、300 人のうち過去にそのサプリメントを購入した経験のある人数を示す。そのうち現在も使用を継続している患者の割合 (%) を継続率として示す。効能効果は、購入者のうちパーキンソン病に対する効能、効果を期待して購入した患者の割合である。

も使用経験があるのが 85 人 (28.3%) であった。

サプリメントごとに、購入歴のある患者の数と現在の使用状況を表 1 に示した。購入経験のある

患者のうち現在も使用している患者の割合は 25 ~100%とサプリメントごとに異なったが、使用継続率は比較的高かった。

効能、効果として何を期待しているかをたずねた結果では、コンドロイチンは関節痛緩和、ブルーベリーは視力増強など、パーキンソン病とは異なる効能、効果を期待している場合が多かった。しかし、中にはパーキンソン病に効くとの宣伝を信じて購入した例もあった。我が国の法律によると、経口摂取する物は「薬」か「食品」の何れかに分類される。食品の中には、実験データに基づいて審査を受け、厚生労働省によって健康づくりのための効能・効果の表示が認められた特定保健用食品や、国の設定した基準を満たす特定の栄養素を含んでいれば表示が許可される栄養機能食品がある。2013 年末現在 1030 品目が特定保健用食品として認められているが、今のところパーキンソン病に対する効能・効果の表示が認められた食品は存在しない。ところが、クロレラを購入した 12 人中 3 人は、「クロレラを使ってパーキンソン病が良くなった」という体験談を信じて購入していた。購入価格も 1 ヶ月 1,680 円~3 万円まで大きな開きが存在した。プロポリスの購入者も、5 人中 2 人 (40%) がパーキンソン病に効くとの体験記を信じて購入しており、ひとりには月 3 万円、もうひとりは一括で 20 万円を支払っていた。

表 2 は健康器具の種類ごとに、購入歴のある患者の数と現在の使用状況を示したものである。健康器具は種類が多く、分類が難しかった。マッサージ機の中には数十万円するマッサージチェアから、数千円の局所マッサージ用の器具までが含まれている。筋トレ器具の中には、ダンベルのような単純なものからボート漕ぎマシンのような大がかりなものまで含まれている。

マッサージ機購入者の現在の使用率は比較的高く、46.8%であった。その一方で、各種の筋トレ器具、エアロバイク、ルームランナー、ロデオボーイなど、自分で身体を動かすタイプの健康器具の使用率は低かった。せっかく購入しても、運動は長続きしない現実を物語っている。

電位治療器とは、電極間または電極とアースの間に高電圧をかけて電界を発生させ、その中に人間が入ることで治療する医療機器である。我が国では薬事法による医療機器クラスⅡに分類され、認証基準に適合する製品に関しては、頭痛、肩こり、慢性便秘、不眠症の緩和が効能・効果として認められている。今回調査した300人中28人(9.3%)に購入歴

表2 健康器具の購入者数と使用継続率

健康器具の種類	購入者 (人)	継続率 (%)
マッサージ機	77	46.8
各種の筋トレ器具	51	9.8
エアロバイク	38	2.6
電位治療機	28	17.9
ルームランナー	14	14.3
プラチナ布団	12	66.7
低周波治療器	9	11.1
ロデオボーイ	6	0

マッサージ機や布団など受動的に使用する器具に比べて、筋トレ器具やエアロバイクなど能動的に使用する器具の使用継続率は著しく低かった。

があった。パーキンソン病に対する効能・効果が認められている訳ではないが、購入した28人中6人がパーキンソン病に効くと説明を受けて購入していた。購入者は男性4人、女性24人と圧倒的に女性が多かった。情報源は製品説明会(16人)や知人の紹介(16人)が多く、新聞、テレビ、雑誌、ダイレクトメール、インターネットは各1人と少なかった。無料体験場に行ったところ、高額商品のクレジット契約を迫られたなど、トラブルの報告もあった。購入価格は平均53万円(中古の20万円~130万円まで)と高額であった。現在の使用率は17.9%と、決して高くはなかった。

300人中12人(4%)に購入歴のあったプラチ

ナ繊維の布団は、自分の発した熱による遠赤外線効果で身体を暖めるもので、確かに冬は暖かくて寝るのに快適かもしれない。パーキンソン病に効くと信じて購入したのは1名だけであった。問題は商品の価格で、平均購入額は39万6千円と高額であった。購入後の使用率は66.7%と比較的高かったが、購入した12人中2人が、高く売りつけられて被害に遭ったと感じていた。

代替医療に関する被害、トラブルについてたずねたところ、300人中9人が被害あるいはトラブルを経験していた。高く売りつけられたと感じているのが電位治療機で2人、プラチナ繊維の布団で2人、代替医療と同時に宗教への入信を勧められて困ったのが2人、このほかサプリメントの勧誘電話がしつこくて迷惑、訪問販売をしている娘がノルマのため売りつけて困る、ロデオボーイでお尻の皮が剥けたが各1名であった。

D. 考察

今回の調査で、パーキンソン病患者の約3分の2が何らかの代替医療を利用している実態が明らかとなった。サプリメントにしても健康器具にしても、現在のところパーキンソン病に対する効能、効果が公に認められているものはない。代替医療を利用している患者の多くは、パーキンソン病に対する直接的な効能、効果を期待している訳ではないが、中には誤った情報によって、パーキンソン病に対する直接的な効能、効果があると信じて利用している患者も存在した。正確な情報を提供するとともに、直接的な効能、効果があれば、それを科学的に証明する努力が必要であろう。

サプリメントや健康器具の価格に関しても、著しく高額で、購入者自身が高く売りつけられたと感じている製品も見受けられた。また、販売の手法にも問題のあるケースが散見された。さらに購入しても、継続して使用する症例の少ない製品も見受けられた。医師は患者から相談を受けたときは、これらの実状を良く説明した上で、熟慮のうえ代替医療の利用について決断するよう指導す

る必要がある。

E.結論

パーキンソン病患者の約3分の2が代替医療を利用していた。代替医療を巡る様々な問題点が明らかとなった。

F.健康危険情報 なし

G.研究発表

学会発表

藤本健一：パーキンソン病の非薬物療法とエビデンス；エビデンスの無い治療法の対応。第54回日本神経学会総会シンポジウム，東京，2013年5月30日

H.知的所有権の取得状況 なし

[¹¹C]PBB3 PET による PSP/CBD のタウイメージング

分担研究者 桑原 聡¹

研究協力者 島田斉²、平野成樹^{1,2}、篠遠仁²、樋口真人²、須原哲也²

1) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

2) 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター

研究要旨

[¹¹C]PBB3 は、アルツハイマー病ならびに非アルツハイマー病性認知症におけるタウ蛋白病変を生体内で可視化できる新規 PET リガンドである。 [¹¹C]PBB3 PET を用いた PSP と CBS の弁別可能性を検討するための探索臨床研究として、両疾患におけるタウ蛋白病変の局在の異同について検討した。健康対照群と比較し、PSP 群においては中脳被蓋などの脳幹部、上小脳脚、歯状核、大脳基底核領域などで [¹¹C]PBB3 の集積が高く、(Aβ 蓄積陰性の)CBS 群においては大脳基底核領域や補足運動野を含む大脳皮質において [¹¹C]PBB3 の集積が高かった。 [¹¹C]PBB3 PET は PSP および CBS における特徴的なタウ蛋白病変を捉えることが可能であり、今後両者の弁別における有用性も示されることが期待された。

A. 研究目的

我々は、陽電子放射断層撮像（PET）を用いて、生体内のタウ蛋白病変を可視化するための新規タウイメージング用 PET リガンドである [¹¹C]PBB3 を開発し、アルツハイマー病（AD）および非 AD 性認知症における生体内タウ蛋白病変を可視化できること、AD においては認知症が重度となるにつれ、 [¹¹C]PBB3 で評価したタウ蛋白病変の分布が広がること、大脳皮質における [¹¹C]PBB3 集積の程度は認知症の重症度と正の相関を認めること、などを示してきた。

進行性核上性麻痺（PSP）および大脳皮質基底核症候群（CBS）は、認知機能障害の他に各々特徴的な症状（Parkinson 症状、失行など）を呈する非 AD 性認知症である。両疾患は臨床的にも病理学的にも様々なバリエーションがあるが、現状では臨床的診断と病理学的診断の間にはしばしば乖離があり、臨床的に PSP と診断された症例の病理診断が CBD となる症例や、反対に臨床的に

CBS と診断された症例の病理診断が PSP となる症例があることが知られている。

本研究では [¹¹C]PBB3 PET を用いて PSP と CBS が弁別可能であるか否かを検討するための基礎的な検討として、両疾患におけるタウ蛋白病変の局在の異同について検討する。

B. 研究方法

本研究の実施に当たっては、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。また全被験者に口頭と書面による説明を行い、本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意を書面で頂いた。

対象

臨床的に診断された PSP9 例、CBD4 例のうち、 [¹¹C]PIB PET にて脳内 β アミロイド(Aβ)蓄積を認めた CBD1 例を除いた全 12 例と、疾患群と年齢及び性別をマッチさせた [¹¹C]PIB PET にて Aβ 蓄積

を認めない健常対照 15 例を対象とした。

PET 撮像と解析

70 分間の ^{11}C JPBB3 PET 撮像を施行し、小脳皮質の集積で標準化した SUVR 画像の作成を行った。 ^{11}C JPBB3 PET に関しては解剖学的標準化を行った SUVR 画像を用いて、spm5 を用いた parametric 解析を行い、各群間の ^{11}C JPBB3 集積の異同を検討した。

MRI 撮像

PET と同日に 3.0T MRI(GE 3.0T Excite system) を用いて、3D-T1 強調画像水平断の撮像を行った。Spm5 を用いて Voxel-based morphometry(VBM)解析を行い、健常群と比較して灰白質容積および白質容積が優位に委縮している部位を推定した。

C.研究結果

①健常対照群と疾患群の比較

健常対照群と比較して、PSP 群においては中脳被蓋などの脳幹部、上小脳脚、歯状核、大脳基底核領域などで ^{11}C JPBB3 の集積が高く、(A β 蓄積陰性の)CBS 群においては大脳基底核領域や補足運動野を含む大脳皮質において ^{11}C JPBB3 の集積が高かった(図 1)。疾患群において ^{11}C JPBB3 の高集積を認める部位では、一部で白質萎縮を認めた(図 2)。

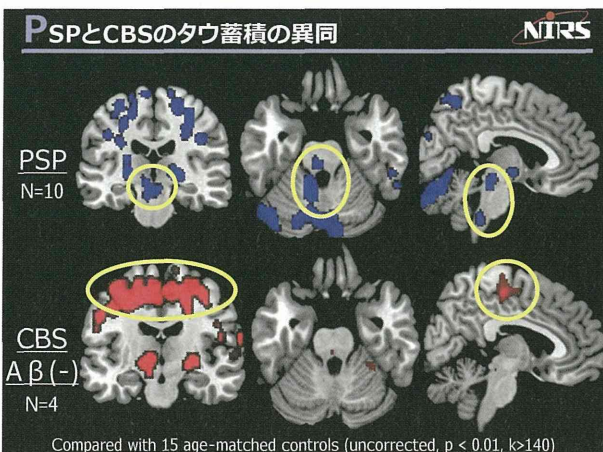


図 1 PSP/CBS のタウ蓄積 (健常対照群との比較)

疾患群と年齢及び性別をマッチさせた健常対照 15 例と PSP 群(N=10)、CBS 群(N=4)の ^{11}C JPBB3 の集積を比較した。PSP 群と CBS 群で異なる分布を示し、各群の分布は各々の特徴的な神経障害に密接にかかわる脳部位と考えられた。

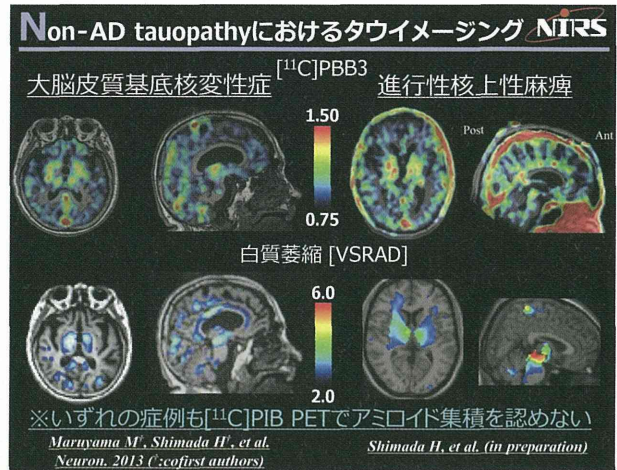


図 2 タウ蓄積と白質萎縮

PSP/CBS 症例とも、タウ蓄積と脳白質萎縮が一部で一致しており、タウ蓄積が神経障害に密接に関与していることを示唆する結果と考えられた。

②PSP 群と CBS 群の比較

PSP 群と CBS 群の比較では、PSP 群においては脳幹部、上小脳脚から歯状核、視床下核、視床の外側核、大脳基底核領域(被殻・淡蒼球)等で ^{11}C JPBB3 集積が有意に高く、一方 CBS 群においては PSP 群と比較し、補足運動野、Roland 野周囲、島を含む大脳皮質と視床の背内側核などにおいて ^{11}C JPBB3 集積が有意に高かった(図 3)。

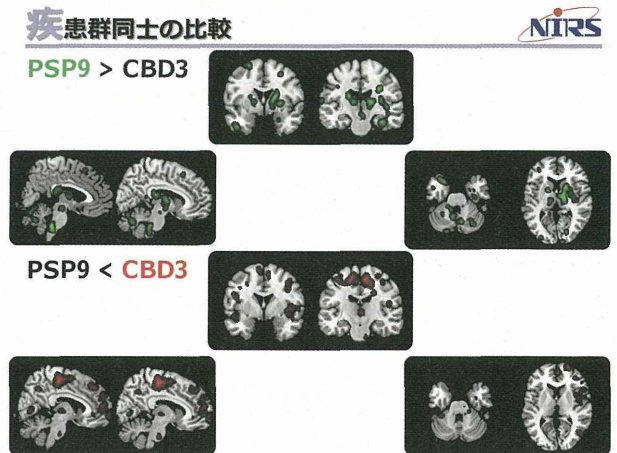


図 3 PSP 群と CBS 群の直接比較(タウ蓄積)

PSP 群(N=9)、CBS 群(N=3)の ^{11}C JPBB3 の集積を

直接比較した。[¹¹C]PBB3 集積の際は、両者における病理学的差異を反映した結果と考えられる。

③健常対照群と各症例の比較 (preliminary data)

健常対照群と PSP、CBS の各症例の比較 (Jackknife 検定) を行うと、1 症例でも各疾患に特徴的な [¹¹C]PBB3 の集積パターンを認めた。

D. 考察

PSP 群および CBS 群におけるタウ蛋白病変の分布は、各疾患における神経障害に密接に関連する部位と考えられ、両者で異なっていた(図 5)。



図 5 タウの局在と神経症候

タウの局在は疾患毎に異なり、疾患に特徴的な神経症候と関連している。

今回の検討の結果から、[¹¹C]PBB3 PET を用いたタウ蛋白病変の評価は、PSP と CBS を生前に鑑別するツールとして有用である可能性が期待される。

今後の検討課題としては、i. [¹¹C]PBB3 がどのようなタウ蛋白病変に結合しているかを明らかにすること、ii. [¹¹C]PBB3 PET を用いたタウ蛋白病変の評価は、個々の症例においても PSP と CBS を鑑別することが出来るか否かを明らかにすること、などが挙げられる。前者に関しては PET 撮像症例における剖検症例において、画像-病理相関を検討することが必須である。さらに後者に関しては、さらに症例数を蓄積し、ROC 解析などを用いた定量的な評価を行うことが必要と考えら

れる。

既述の検討課題を速やかに解明するために、現在われわれは国内外の様々な施設・研究団体との共同研究を進める準備を行っている。

E. 結論

[¹¹C]PBB3 PET は PSP および CBS における特徴的なタウ蛋白病変を捉えることが可能であり、今後両者の弁別における有用性も示されることが期待された。今後さらなる症例の蓄積や、画像-病理相関を剖検例で確認するため、国内外の複数の施設・団体と共同研究を進める準備を行っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno SI, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 (in press)
- Maruyama M[†], Shimada H[†], Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79(6):1094-1108.

[†]: equally contributed

2. 学会発表

- Shimada H**, Higuchi M, Shinotoh H, et al. Tau deposition estimated by [¹¹C]PBB3 PET in Alzheimer's disease, MCI with and without amyloid deposition, and cognitive healthy subjects. *Human*

Amyloid Imaging Conference, 2014年1月, Miami, USA.

2. 島田 齊. アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング, (独)放射線医学総合研究所 第8回分子イメージング研究センターシンポジウム, 2013年12月, 東京.

4. 島田 齊. アルツハイマー病の画像診断 -現状と展望-. 平成25年度日本神経学会 関東・甲信越地区生涯教育講演会, 2013年12月, 東京.

5. Suhara T, Shimada H, Maruyama M, et al. In vivo PET imaging of tau pathology in Alzheimer patients compared to normal controls. 52nd Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), 2013年12月, Florida, USA.

6. 島田 齊, 篠遠仁, 平野成樹, その他. [¹¹C]PBB3 PETによるタウイメージング. 第31回日本認知症学会学術集会, 2013年11月, 長野.

7. 島田 齊, 篠遠仁, 平野成樹, その他. In vivo visualization of tau pathology using [¹¹C]PBB3 PET. 第53回日本核医学会学術総会, 2013年11月, 福岡.

9. 島田 齊. コリン神経イメージング研究-レヴィ小体関連疾患を中心に-. Neurology SPECT 定量検討会, 2013年10月, 東京.

10. 島田 齊. どれだけ早期に認知症が診断できるのか? 千葉市医師会認知症研究会 第10回市民公開講座, 2013年10月, 千葉.

12. 島田 齊. 認知症のイメージング. 分子イメージングサマーセミナー, 2013年8月, 兵庫.

13&14 Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, et al. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [¹¹C]PBB3-PET. AAIC2013(国際アルツハイマー病会議) & AIC, 2013年7月, Boston, USA.

16. 島田 齊. その治療の意義、語れますか? ~分子イメージングが紡ぐ認知症治療戦略~ 愛宕認知症カンファレンス, 2013年5月, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: 樋口 真人, 須原 哲也, 丸山 将浩, 張 明榮, 島田 齊. 脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物

2. 実用新案登録: なし

パーキンソン症候群の鑑別診断における Tau imaging の有用性

研究分担者 徳田隆彦¹⁾

研究協力者 近藤正樹²⁾, 松島成典³⁾, 建部陽嗣²⁾, 水野敏樹²⁾, 中川正法^{2,4)}

1) 京都府立医科大学分子脳病態解析学(神経内科併任)、2) 同神経内科学、

3) 同放射線診断・治療学、4) 同北部医療センター病院

研究要旨

生体内での Tau imaging が可能な PET 用 probe である FDDNP がパーキンソン症候群の鑑別診断に有用であるか否かを検討した。健常者では大脳に FDDNP の集積は認めなかった。パーキンソン病(PD)患者では脳幹部および基底核部に FDDNP の集積は認めなかったが、進行性核上性麻痺(PSP)患者および大脳皮質基底核症候群(CBS)患者ではこれらの部位に FDDNP の集積が認められた。PSP 患者における脳幹部の FDDNP 集積の評価には矢状断画像が有用であった。認知症を伴わない PD のように Aβ アミロイド沈着が著明ではない純粋なシヌクレイノパチーでは FDDNP の集積は認めないが、タウオパチーである PSP/CBS 患者では疾患に特異的な脳領域における FDDNP の集積を認めた。FDDNP-PET によって疾患特異的な集積パターンを検出することは、パーキンソン症候群の鑑別診断および早期診断に有用である可能性がある。

A. 研究目的

パーキンソン症候群には進行性核上性麻痺(PSP)患者および大脳皮質基底核変性症(CBD)などのタウオパチーが含まれているが、これらの疾患の生前診断に有用なバイオマーカーは確立されていない。近年、生体脳において神経変性疾患の異常凝集蛋白を可視化する分子イメージングが臨床に応用されつつある。2-(1-{6-[(2-[F-18]Fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene)malononitrile (以下[F-18]-FDDNP)はUCLAのグループが開発したPET用のprobeで、すでにヒトに応用した臨床研究が報告されており、脳に蓄積したタウ蛋白の検出が可能であることが示されている。しかし、FDDNPはAβアミロイドにも結合してタウ蛋白に対する結合選択性が乏しいこと、および生体用probeとしての結合親和性が不足していることが指摘されている。今回我々は、現在利用できるPET probeの中で、タウイメージングが可能なprobeであるFDDNPがパーキンソン症候群の鑑別診断に有用であるか否かを検討した。

B. 研究方法

健常者(n=1)およびパーキンソン病患者(PD, n=2)、進行性核上性麻痺患者(n=5)、大脳皮質基底核症候群患者(CBS, n=2)、およびアルツハイマー病患者(AD, n=3)で[F-18]-FDDNP PET を施行した。PET 検査は[F-18]-FDDNP 6.48MBq/kg を静注し、70 分間の dynamic scan を行った。関心領域については脳各部位に設定した。50-70 分の撮影画像から Standardized uptake value (SUV)を算出し画像化した。一部の症例ではアミロイド沈着を評価する PIB-PET の SUV 画像との比較を行い、タウ蛋白沈着を評価した。

(倫理面への配慮)

対象とした患者からは、京都府立医科大学倫理委員会承認された方法により informed consent を得た上で、FDDNP-PET を施行した。

C. 研究結果

①陰性対照としての正常老年者および陽性対照としての AD 患者における FDDNP-PET 所見

71 歳男性の健常者では大脳に FDDNP の集積は認めなかった。81 歳女性および 83 歳女性の AD 患者

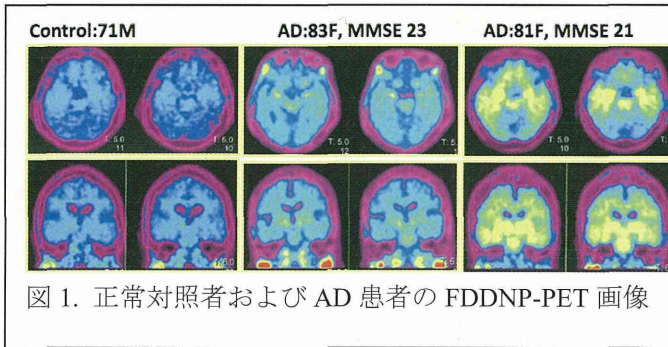


図 1. 正常対照者および AD 患者の FDDNP-PET 画像

では大脳皮質に FDDNP の集積が認められたが、アミロイド沈着が少ない領域である海馬においても FDDNP の集積を認め、この部位の集積はタウ病変に起因すると考えられた (図 1)。また、上記の 81 歳 AD 患者で FDDNP 画像と PIB-PET 画像の subtraction を施行したところ内側側頭葉にシグナルが残存し、このことから AD 患者での FDDNP-PET で得られる内側側頭葉の集積はタウの蓄積を検出していると考えられた。

②PD 患者における FDDNP-PET 所見

ともに認知症のない 71 歳男性と 72 歳男性の PD 患者で FDDNP-PET を施行した。71 歳の患者は、PD の罹病期間が 19 年で wearing-off を認め Levodopa 650mg/日でコントロールされている患者であるが、

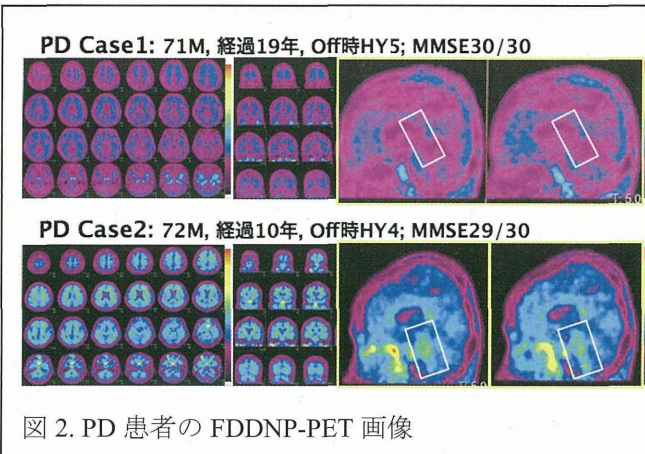


図 2. PD 患者の FDDNP-PET 画像

脳内に FDDNP の集積は認めなかった (図 2)。72 歳の患者は罹病期間が 10 年で wearing-off を認め Levodopa 500mg/日でコントロールされている患者であるが、大脳には明らかな集積はなかったが、脳幹に淡いびまん性のシグナルを認めた (図 2)。しかしこのシグナルは、後述する PSP 患者と比較すると極めて微弱なものであった。

③PSP 患者および CBS 患者の FDDNP-PET 所見

5 例の PSP 患者で施行した FDDNP では基底核および脳幹に FDDNP の集積を認めた (図 3)。脳幹では PSP で萎縮が強い中脳被蓋に FDDNP の集積は強い傾向があった。5 例のうち 3 例は Richardson 症候群の PSP 患者であったが、この 3 例では重症度に従って FDDNP の集積が脳内に広がっている傾向が認められた。

2 例の CBS 患者では、PSP 患者と同様に基底核と脳幹に FDDNP の集積が認められた (図 4)。この 2

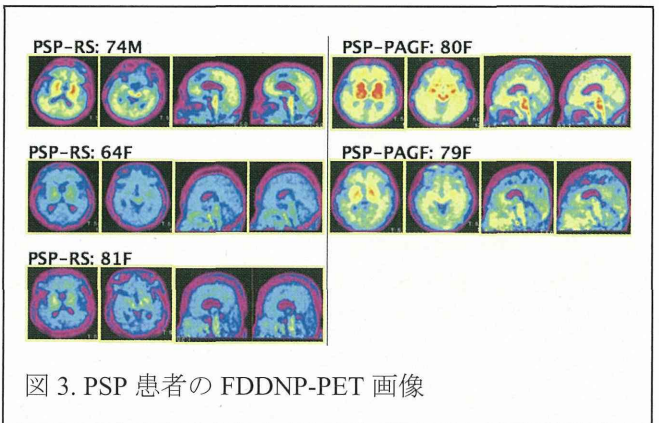


図 3. PSP 患者の FDDNP-PET 画像

症例はともに右利きで大脳皮質症状として失語を有していたが、基底核での FDDNP 集積は 2 症例ともに左側に強い傾向があった。PSP 患者と CBS 患者の FDDNP 集積の分布は類似していたが、PSP 症例では CBS 症例と比較して、脳幹被蓋部および小脳歯状核での FDDNP 集積が強い傾向があった。

D. 考察

FDDNP-PET はアミロイド蓄積とタウ蓄積の両者を検出するが、アミロイド蓄積を伴わない疾患 (PSP, CBD)、あるいはアミロイド蓄積が少ない脳部位 (内

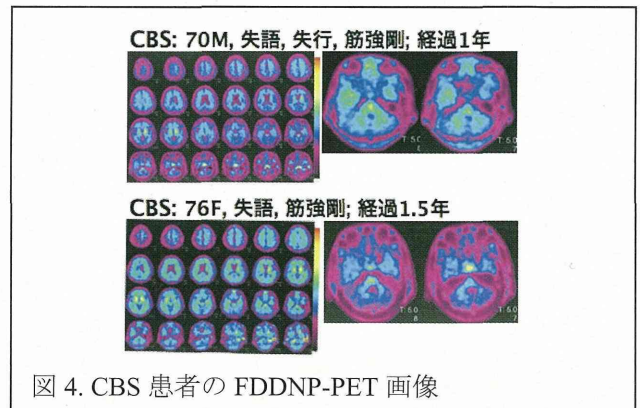


図 4. CBS 患者の FDDNP-PET 画像

側側頭葉)では、タウ蓄積の有無を判定することが可能である、と考えられた。FDDNPは脳切片での検討でタウへの親和性が低いことが指摘されていたが、生体でのPET検査ではタウ蓄積の描出が可能であった。しかし、その感度がどの程度であるかについては、病理所見との対応など、今後の検討が必要である。より感度・特異度の高いPET用probeが利用可能になれば、さらに臨床的有用性は高いと考えられる。また、認知症を伴わない純粋なPD患者では脳内でのFDDNP集積は認めなかった。このように、FDDNP-PETによれば脳内のアミロイド沈着とタウ沈着を一度のPET検査で否定できる可能性がある(感度の問題はあるが)。PSPとCBDは、FDDNP-PETなどのタウイメージングでのタウ蓄積の分布パターンの相違により生前に鑑別できる可能性があり、今後の症例の集積が必要である。また、CBS患者2例では臨床症状に比してFDDNPの集積が弱い印象があり、病理学的にCBDでは線維性凝集が乏しいpretangleの構造をとることが多いことを考えると、タウprobeの違いにより、PSPにおけるNFTとCBDにおけるpretangleを鑑別できる可能性がある。

3. その他：なし

E. 結論

認知症を伴わないPDのようにA β アミロイド沈着が著明ではない純粋な synucleinopathy では FDDNP の集積は認めないが、tauopathy である PSP/CBS 患者では疾患に特異的な脳領域における FDDNP の集積を認めた。FDDNP-PET によって疾患特異的な集積パターンを検出することは、パーキンソン症候群の鑑別診断および早期診断に有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

PSP と CBD の臨床的鑑別に有用な病理学的所見の探索

研究分担者 吉田眞理

研究協力者 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

進行性核上性麻痺(PSP)と大脳皮質基底核変性症(CBD)では、テント下において中脳被蓋萎縮など共通した病変分布を示し、画像診断上鑑別が困難である。しかし、経験的に上小脳脚萎縮は CBD の方が軽度であるため、鑑別に有用である可能性がある。両疾患における上小脳脚・小脳歯状核病変のスペクトラムを明らかにするため、剖検診断した PSP 41 例、CBD 25 例で、脳幹・小脳の各領域について、神経細胞脱落、封入体形成、上小脳脚萎縮などの評価を行った。上小脳脚の萎縮は PSP で有意に高度であった ($p < 0.0002$)。同様に、小脳歯状核の神経細胞脱落は、PSP の方が有意に高度であり、CBD ではしばしば歯状核下面に局限していた。CBD の上小脳脚萎縮は、罹病期間、脳重減少と相関していた。生前の画像診断において、上小脳脚萎縮 (PSP 優位)、側脳室前角の拡大 (CBD 優位) を罹病期間と併せて評価すると、両疾患の鑑別に有用であることが示唆された。

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、ともに 4 repeat tauopathy に属する類縁疾患である。従来、PSP の臨床徴候は、パーキンソニズムに加え、核上性眼球運動麻痺、頻回の転倒 (Richardson 症候群, RS)、中脳被蓋の萎縮などが特徴的とされてきた。また、CBD でも大脳皮質症状 (前頭葉徴候、失行、失語など)、左右差などが強調されてきた。しかし、近年、両疾患の臨床徴候のオーバーラップ (特に RS) が注目され、中脳被蓋の萎縮も両疾患の鑑別には有用でないことが指摘されている。我々のデータでも、剖検診断された CBD の 33% が PSP と臨床診断されており、また、24% が病初期から RS を呈している。

このように PSP と CBD では、テント下において中脳被蓋萎縮など共通した病変分布を示すた

め、画像診断上鑑別が困難である。しかし、神経病理の立場から経験的に上小脳脚萎縮は CBD の方が軽度であり (図 1)、鑑別に有用である可能性がある。そのため、両疾患における上小脳脚・小脳歯状核病変の病理学的なスペクトラムを明らかにする必要があると考えられた。

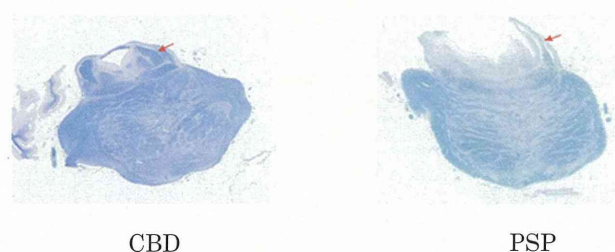


図 1 CBD および PSP における上小脳脚 (KB 染色)

B. 研究方法

当施設において剖検で診断した PSP 41 例 (死亡年齢 74.5 ± 8.7 歳、罹病期間 8.7 ± 0.9 年、M/F 23/18、脳重 $1,141 \pm 122$ g)、CBD 25 例 (死亡年

年齢 68.2±7.6 歳、罹病期間 5.3±2.4 年、M/F 17/8、脳重 1,134±152 g) を検討した。脳幹・小脳の各領域 (中脳被蓋、赤核、黒質、橋核、下オリブ核、小脳皮質/白質、小脳歯状核) について、神経細胞脱落、封入体形成を半定量的に評価した。染色は HE, KB, Gallyas-Braak (GB), AT8 染色を行い、一部の症例で小脳歯状核の Bodian 染色も追加した。神経細胞脱落の評価は HE 染色で行い、1+ 軽度、2+ 中等度、3+ 高度、4+ 完全脱落に分類した。封入体(neurofibrillary tangle, NFT; pretangle; argyrophilic threads; coiled body) の評価は、AT8 および GB 染色で行い、1+, 2+, 3+ に分類した。また、上小脳脚萎縮は KB 染色で行い 1+ 軽度、2+ 中等度、3+ 高度、4+ 非常に高度に分類した (図 2)。小脳歯状核の組織学的評価は、矢状断の切片で行い、上面と下面にわたって行った。最後に、病理所見と生前の画像を比較検討するため、KB 染色における上小脳脚萎縮を、死亡する前に撮影された MRI と比較した。経時的に撮影されていた場合は、最後のものを検討した。

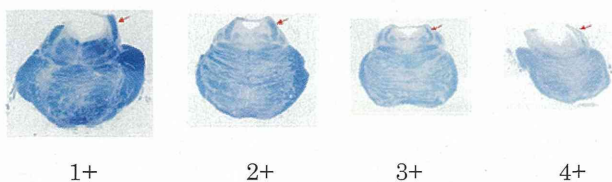


図 2 上小脳脚萎縮の半定量的評価 (KB 染色)

両疾患の主な臨床症状 (臨床型) は以下の頻度であった (図 3)。PSP では、RS および Parkinsonism が大半を占めており、左右差をもつ失行などの corticobasal syndrome (CBS) は 5% であった。一方、CBD でも RS は 24% と多く、CBS はそれより少ない 20% であり、臨床徴候の多様性を認めた。

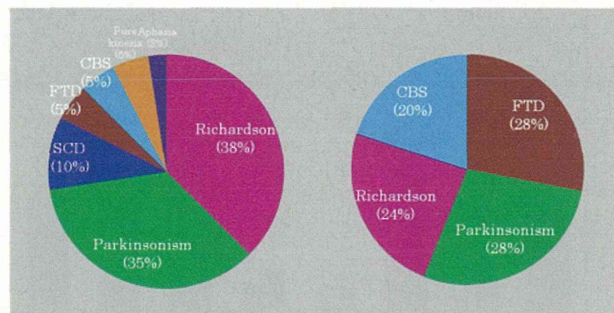


図 5 PSP と CBD のテント下諸領域における神経細胞脱落の比較 (青 PSP、赤 CBD)

C. 研究結果

上小脳脚の萎縮は PSP で有意に高度であった ($p < 0.0002$; 図 4)。CBD では、大半の症例が上小脳脚萎縮は軽度以下であった。また、非常に高度の萎縮 (4+) の症例は認めなかった。

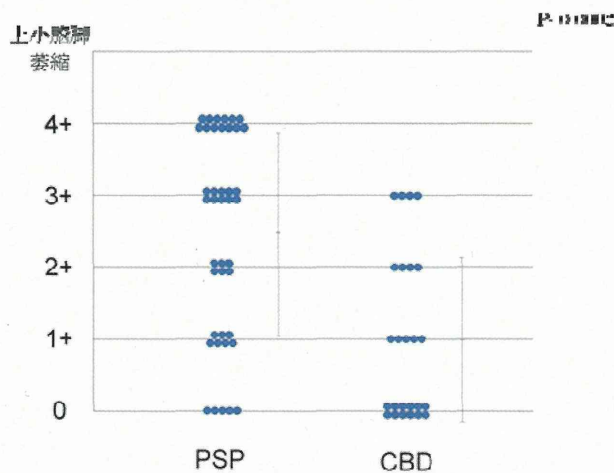


図 4 PSP と CBD の上小脳脚萎縮

神経細胞脱落は、黒質を除き、PSP の方が高度である傾向を認めた (図 5, 6)。特に、歯状核-赤核 (DR) 系で有意差を認めた。PSP の小脳歯状核では、上面・下面ともに脱落が高度であった。一方、CBD は神経細胞脱落は比較的軽度で、かつ歯状核下面に限局しやすい傾向を認めた。両疾患とも、神経細胞脱落には grumose 変性を伴っていた。

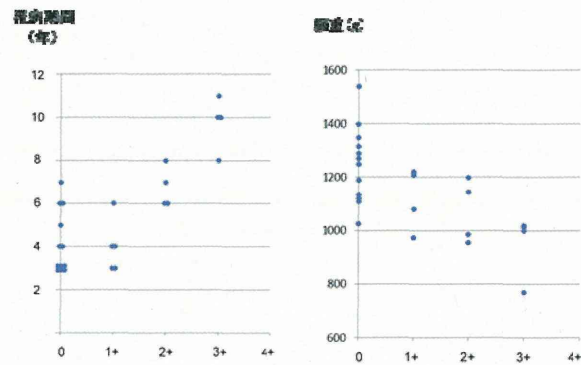
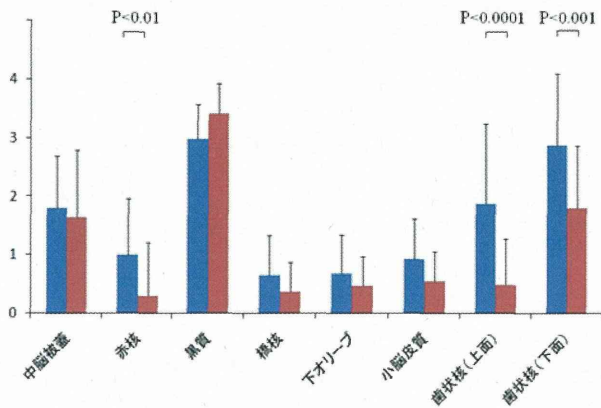


図8 CBDにおける上小脳脚萎縮と罹病期間、脳重の関係 (横軸は上小脳脚萎縮)

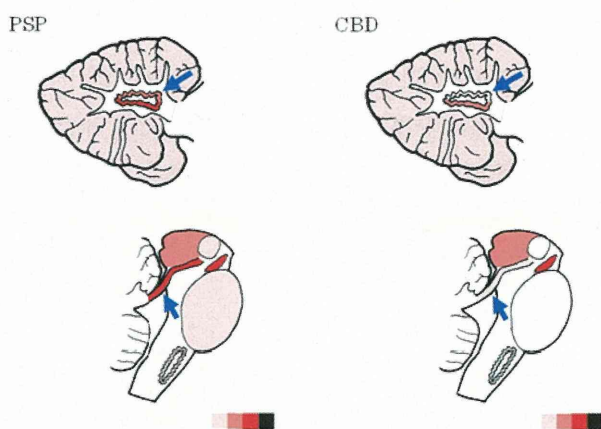


図6 PSPとCBDのテント下諸領域における変性の比較

矢印：上小脳脚/歯状核。両疾患とも歯状核病変は下面優位である。

上小脳脚の左右差は、PSPの方が高頻度であった (PSP 24.4%, CBD 16.6% ; 図7)。また、CBDの上小脳脚病変は、罹病期間、脳重減少と関連していた (図8)。例えば、高度萎縮(3+)を認めた症例は全例8年以上の罹病期間を経ていた。



図7 PSPにおける上小脳脚の左右差

病理所見と生前の画像との比較

上小脳脚の萎縮は、病理所見 (KB 染色) と MRI (水平断) とよく関連していた。また、長期経過例で両疾患とも前頭葉萎縮、大脳白質高信号などを呈しうるが、CBDの方が大脳白質萎縮が高度であり、側脳室の前角優位の開大が特徴的であった。

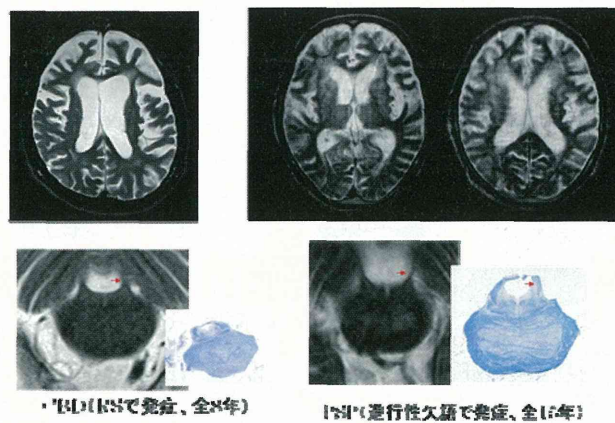


図9 病理所見とMRIとの比較。

(左 CBD、右 PSP。ともに長期経過例)

CBDでは、側脳室は前角優位の開大を認めるが、上小脳脚萎縮は強くない。

D. 考察

近年、PSPとCBDの臨床症状、画像所見には、overlapが認められることが報告されている。特にRS症候群はCBDでもしばしば認められ、また、中脳被蓋は画像的鑑別に有用でないことが報

告されている。^{1,2} CBSはPSPでも認めるものの、非常に少ないと考えられる(当施設PSP剖検例の5%、Queen Square Brain Bank 3.3%¹)。

従って、両疾患の鑑別において、RS症候群の鑑別が最も重要であると思われる。そこで我々は、上小脳脚病変に着目し、両疾患における相違点を明らかにした。上小脳脚萎縮はPSPで有意に高度であり、逆に、CBDでは大半の症例で上小脳脚萎縮は軽度であることが判明した。また、上小脳脚へ軸索を投射する小脳歯状核病変も、PSPではより高度であり、CBDでは病変は軽度で、限局的であった。

CBDにおいて、上小脳脚萎縮は罹病期間、脳重減少と相関していた。そのため、生前の画像診断において、上小脳脚萎縮(PSP優位)、脳萎縮(白質病変、及び側脳室前角の拡大、CBD優位)を組み合わせると、両疾患の鑑別に有用であることが示唆された。また、罹病期間と併せて評価することも重要と思われた。

E. 結論

PSPでは、CBDよりも上小脳脚萎縮が有意に高度である。

引用文献

1. Ling H, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-57.
2. Tokumar AM, et al. Imaging-pathologic correlation in corticobasal degeneration. *AJNR* 2009;30:1884-92.

F.健康危険情報：なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tatsumi S et al. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of

corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73(1):30-38

2. Riku Y, et al. Lower motor neurons are commonly involved in TDP-43-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurology* in press
3. Iwasaki Y, et al. Senile onset frontotemporal lobar degeneration with TAR-DNA binding protein 43 proteinopathy primarily presenting with wasteful habits. *Psychogeriatrics*. 2013;13(4):260-4.
4. Yonekawa T, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov 22. [Epub ahead of print]
5. Riku Y, et al. Extensive aggregation of α -synuclein and tau in juvenile-onset neuroaxonal dystrophy: an autopsied individual with a novel mutation in the PLA2G6 gene-splicing site. *Acta Neuropathol Commun*. 2013 ;1(1):12.
6. Takahashi Y, et al. ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19. *Am J Hum Genet*. 2013 93 :900-5. Epub 2013 Oct 10.
7. Kuru S, et al. Immunohistochemical localization of spatacsin in α -synucleinopathies. *Neuropathology*. 2013 Sep 22. [Epub ahead of print]

学会発表

1. 吉田真理. タウオパチーにおける astrocyte の封入体-astrocytic plaque, tufted astrocyte, bush-like astrocyte と thorn shaped astrocyte-第54回日本神経病理学会

総会学術研究会, 東京、4,2013

2. 吉田眞理. 感覚障害を伴う近位筋優位型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) の神経病理 第 54 回日本神経学会学術大会, 東京 5.2013

H.知的所有権の取得状況：なし

進行性核上性麻痺と臨床診断された症例の背景病理

研究分担者 饗場郁子¹⁾

研究協力者 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⁾、
榊原聡子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

進行性核上性麻痺様の典型的臨床像（以下 PSPS とする）を呈する 20 例の背景病理について検討した。PSPS の背景疾患は PSP が 13 例(65%)、CBD 2 例、Atypical 4R tauopathy 2 例、アルツハイマー病(AD)1 例、Senile dementia with NFT predominant type(SD-NFT) 1 例、Alexander 病 1 例と多彩であったが、4R tauopathy が 85%であった。PSPS の中で slurred speech、言語障害、face-touching sign、異常言動の欠如は PSP を予測する所見であった。4R tauopathy 以外の疾患では言語障害や自発的な眼球運動障害がなく、画像上 NPH あるいは延髄の萎縮の合併が認められたが、病初期には鑑別は困難と考えられた。

A.研究目的

進行性核上性麻痺様の典型的臨床像（以下 PSPS とする）を呈する例の背景病理として PSP 以外に大脳皮質基底核変性症(CBD)をはじめ様々な疾患が報告されている。PSPS の背景病理について検討し、背景疾患の予測に有用な臨床症候について検討した。

B.研究方法

対象は、国立病院機構東名古屋病院にて生前のいずれかの時期に NINDS-SPSP の possible あるいは probable PSP の criteria を満たし、病理診断が確定診断している 20 例(男性 11 例、女性 9 例)。発症年齢 66.6 ± 8.1 歳、罹病期間 7.1 ± 2.9 年、死亡時年齢 73.6 ± 7.9 歳。

背景病理から PSP と non-PSP、4R tauopathy(PSP、CBD、atypical 4R tauopathy) と non-4R tauopathy に分け、性、発症 2 年以内および全経過における臨床症候について、カイ二

感度と陽性的中率(PPV)を算出した。また発症年齢、罹病期間について、Mann-Whitney 検定を行った。

(倫理面への配慮)

剖検時に研究利用についての説明を行い、国立病院機構東名古屋病院倫理委員会にて承認された文書にて同意を得た上で、研究を行った。

C.研究結果

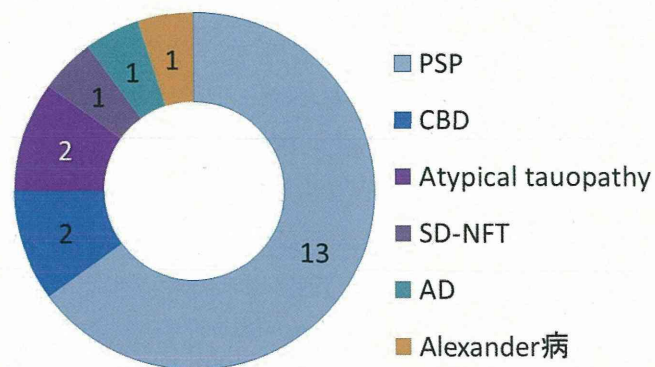


図1：PSPS20例の背景疾患

1. PSPSの背景疾患(図1)

病理診断はPSP13例、Non-PSPが7例で内訳はCBD2例、Atypical 4R tauopathy 2例、アルツハイマー病(AD)1例、Senile dementia with NFT predominant type(SD-NFT) 1例、Alexander病1例。NINDS-SPSP診断基準のprobable 16例、possible 4例。PSP、CBD、Atypical 4R tauopathyは最終臨床診断もPSPであった。

2. PSPとnon-PSP

(1)性・発症年齢・罹病期間

	PSP (n=13)	Non-PSP (n=7)	P-value
男性の割合	9/13	2/7	0.160
発症年齢(歳)	68.3±6.1	63.4±10.6	0.219
罹病期間(年)	7.1±3.1	7.0±2.9	0.968

PSPとnon-PSPの間で、性・発症年齢・罹病期間に差はなかった。

(2)発症2年以内の症候

発症2年以内でPSPとnon-PSPの間で有意差のあった症候はみられなかった。

(3)全経過を通じた症候

転倒、姿勢保持障害、頸部後屈などPSPの主要徴候は全例に認められた。Slurred speech(p=0.034、感度60%、PPV100%)、言語障害(p=0.021、感度100%、PPV81.2%)、face-touching sign(p=0.029、感度66.7%、PPV100%)、異常言動がないこと(P=0.046、感度84.6%、PPV84.6%)はPSPを示唆する所見であった。

3. 4R tauopathyとnon-4R tauopathy

PSPSの中で、PSP、CBD、Atypical 4R tauopathyは最終臨床診断もPSPであった。そこで4R tauopathyとそれ以外に分けて臨床症候を検討した。

(1)性・発症年齢・罹病期間

	4R tauopathy (n=17)	Non-4R tauopathy (n=3)	P-value
男性の割合	11/17	0/3	0.074
発症年齢(歳)	65.5±7.8	72.7±8.1	0.203
罹病期間(年)	6.7±2.9	9.0±2.9	0.186

4R tauopathyとnon-4R tauopathyの間で、性・発症年齢・罹病期間に差はなかった。

(2)発症2年以内の症候

発症2年以内の症候では、4R tauopathyに有意な所見は認められなかった。

(3)全経過を通じた症候

言語障害(P=0.018、感度94.1%、PPV100%)、自発的な眼球運動の障害(P=0.018、感度94.1%、PPV100%)は4R tauopathyで有意に認められた。

4. PSPSを呈したnon-4R tauopathyにおける画像の特徴

ADでは、海馬を含めた高度の脳萎縮を認めた。またADとSD-NFTでは、NPH様のMRI所見がみられた。Alexander病では中脳被蓋の萎縮に加え、延髄の萎縮を認めた。

D.考察

いずれかの時期にNINDS-SPSPの診断基準を満たしたPSPS20例の背景疾患は、PSPが65%、4R tauopathyが85%、3R+4R tauopathyも加えるとtauopathy全体で95%であった。上記の中で最終臨床診断がPSPであった17例は全例が

4R tauopathy であった。最終臨床診断が PSP であった 17 例中病理診断 PSP は 13 例 (76.5%) であり、欧米の報告 (75~80%) と同等であった。欧米では、PSPS を呈する PSP 以外の疾患として多系統萎縮症、DLB、AD、脳血管障害などさまざまな疾患が報告されている。

PSPS の中から背景病理を診断する手がかりとして図 2 のようなフローチャートを考案した。

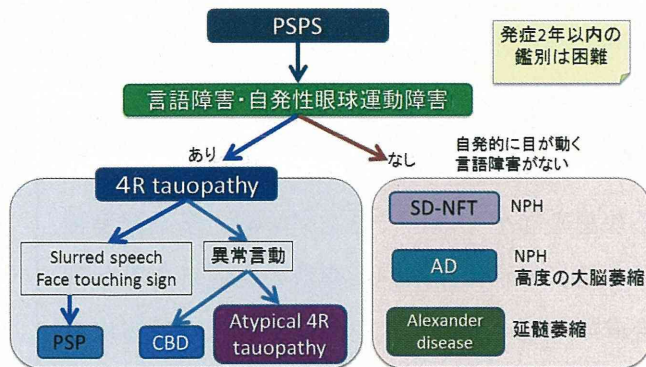


図 2 : PSPS から背景疾患へ

PSPS を呈する場合、言語障害・自発性眼球運動障害があれば 4R tauopathy を考え、slurred speech、face touching sign があれば PSP 異常言動があれば CBD あるいは Atypical 4R tauopathy を考慮する。言語障害・自発性眼球運動障害がなければ、4R tauopathy 以外の疾患が示唆され、NPH の合併は SD-NFT、AD を、海馬を含めた高度の脳萎縮は AD を、延髄の萎縮は Alexander 病を考慮する。上記臨床症候の中で発症 2 年以内に有意な所見はなく、病初期には鑑別は困難であると考えられた。

E. 結論

PSPS20 例の背景疾患は PSP13 例、CBD2 例、Atypical 4R tauopathy 2 例、AD1 例、SD-NFT1 例、Alexander 病 1 例と多彩であったが、4R tauopathy が 85%であった。PSPS から背景疾患を診断していくには、PSP 主要徴候以外の症候や、画像所見に注目していく必要があるが、病初期には鑑別は困難である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 犬飼 晃. 進行性核上性麻痺における self touching sign. 神経内科 79(3):422 2013.9

2. 学会発表

・横川ゆき, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 後藤敦子, 見城昌邦, 片山泰司, 田村拓也, 榎原聡子, 犬飼晃, 玉腰暁子. Lewy 小体病における生命予後と機能予後. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013.5.29

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 後藤敦子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 田村拓也, 榎原聡子, 犬飼晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例の臨床像—共通点と相違点—. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013.6.1

・饗場郁子, 吉田眞理. リレーレクチャー PART II 神経変性疾患と自律神経障害 進行性核上性麻痺. 第 66 回日本自律神経学会総会 2013.10.24

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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

研究分担者 佐々木秀直¹⁾

研究協力者 矢部一郎¹⁾、白井慎一¹⁾、高橋育子¹⁾、中野史人¹⁾、佐藤和則¹⁾、
廣谷 真¹⁾、加納崇裕¹⁾、國枝保幸²⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科 2) 市立稚内病院

研究要旨

進行性核上性麻痺は体幹部に強いパーキンソニズム、認知機能障害、垂直性の核上性眼球運動障害を主徴とする疾患であり、パーキンソニズムを呈する疾患のなかではパーキンソン病、多系統萎縮症に次いで頻度の高い疾患である。孤発性疾患ではあるが、まれに家系内に複数の発症者をみた家系も報告されている。われわれは最近、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を経験した。本疾患の原因遺伝子の同定を目指し遺伝子解析を行った。インフォームドコンセントを得た後、発症者3名および非発症者4名の血液からDNAを抽出し、*MAPT*遺伝子を含む50遺伝子を候補遺伝子として解析したが、それらの遺伝子には原因となる変異を認めなかった。本症は既知の遺伝性疾患とは異なる原因により発症する神経変性疾患の可能性がある。臨床像は進行性核上性麻痺に類似するが、画像所見には他の神経変性疾患に類似する点もあり、原因遺伝子同定のためには発症者および非発症者のエクソーム解析および家系を対象とした連鎖解析を行うと伴に、同様の症例を蓄積する必要がある。

A. 研究目的と背景

進行性核上性麻痺は体幹部に強いパーキンソニズム、認知機能障害、垂直性の核上性眼球運動障害を主徴とする疾患であり、パーキンソニズムを呈する疾患のなかではパーキンソン病、多系統萎縮症に次いで頻度の高い疾患である。孤発性疾患ではあるが、まれに家系内に複数の発症者をみた家系も報告されている。われわれは最近、常染色体優性遺伝性形式で発症する進行性核上性麻痺類似の臨床症状を呈する家系を経験した。本疾患の原因遺伝子の同定を目指し遺伝子解析を行った。

B. 対象症例

臨床症状の要約を表1に示す。発端者は61歳男性。43歳頃よりもの忘れが出現し、徐々に増悪。近医精神神経科で若年性認知症と診断され経過観察されていた。52歳頃より動作緩慢や易転倒性が出現し、53歳時に当科初診。認知機能障害(MMSE 12/30)、垂直性核上性眼球運動障害、頸部に強い筋強剛、強度の姿勢反射異常、両側把握反射、吸引反射が認められた。脳MRIでは側頭葉萎縮に加えて脳幹部特に中脳被蓋部の萎縮が顕著であり、加えて橋にhot cross bun徴候