

## PSP、CBD の連続病理解剖例の解析による疾患スペクトラムの実態把握

-病理学的鑑別疾患 Globular glial tauopathy-

分担研究者 吉田眞理

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

〔共同研究者〕赤木明生<sup>1,2</sup>、三室マヤ<sup>1</sup>、岩崎靖<sup>1</sup>、齋藤由扶子<sup>3</sup>、饗場郁子<sup>3</sup>

所属：<sup>1</sup>愛知医科大学加齢医科学研究所、<sup>2</sup>金沢大学医学部神経内科

<sup>3</sup>東名古屋病院神経内科

### 研究要旨

2010年から2013年の4年間にPSPあるいはCBDと臨床診断された剖検例を後方視的に解析した。PSPとCBDの臨床診断と病理診断の合致率は、PSPでは70%であったのに対して、CBDでは依然として低く38%に留まっていた。CBDの疾患概念自体は浸透しているにもかかわらず、臨床病理診断に解離が大きい要因は、PSPとCBDの病変分布に重なりが大きく、臨床像や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーや機能画像の探索がさらに必要である。病理学的にオリゴデンドログリアの小球状封入体を特徴とする4リピートタウオパチー-Globular glial tauopathy (GGT)がPSPやCBD、前頭側頭葉変性症や原発性側索硬化症の鑑別疾患となる。

#### 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、臨床的にはパーキンソンニズムや認知症、大脳皮質巣症状を呈し、病理学的にはグリア細胞や神経細胞に4リピートタウの封入体形成を特徴とする孤発性タウオパチーである。近年、疾患概念の浸透、画像診断の進歩によりPSPやCBDは決して稀な疾患ではなく、パーキンソン症候群や運動障害の重要な鑑別疾患の一つとなっている。PSPの有病率は人口10万人あたり約5人と報告されており、パーキンソン病の120-170人に比して少ないものの、臨床診断の向上により有病率はさらに上昇することが予想される。それに伴い、病理診断と臨床診断合致率にも変化が生じる可能性が示唆される。PSP、CBDの連続病理解剖例の解析による疾患スペクトラムの実態把握は、診断基準の妥当性評価や改訂の基礎となり、疾患の動向を把握する重要な資料となる。

2010年から2013年の4年間にPSPあるいはCBDと臨床診断された剖検例を後方視的に解析した。また病理学的にGlobular glial tauopathy (GGT)

が新たに重要な鑑別疾患であることが判明し、GGTの臨床病理学像についても解析した。

#### B. 研究方法

(1)2010年から2013年の4年間に愛知医科大学加齢医科学研究所で検索された連続剖検例724例中、臨床診断がPSPあるいはCBDであった症例、病理診断がPSP、CBDであった症例を抽出して診断の合致率を検討した。

(2)1980年以降の剖検例の中からGGTと病理診断された4例を抽出して検討した。

#### C. 研究結果

(1)PSPとCBDの臨床診断と病理診断の合致率

2010年から2013年の4年間にPSPと臨床診断された症例は20例で、この中で14例(70%)が病理学的にPSPであった。臨床診断がPSPで病理診断がPSPではなかった6例(30%)の内訳は、4例がCBD、1例がレビー小体型認知症、1例は分類不能のタウオパチーであった。一方、病理学的にPSPと診断された症例は22例あり、この中でDLBなど他の神経変性疾患が主体でPSPの病理像が軽微であった3例を除外した19例の臨床診断

を検討すると、臨床診断が PSP であったものは 14 例 (74%)、PSP 以外の臨床診断では CBD 2 例、パーキンソン病 1 例、多系統萎縮症 1 例、パーキンソン症候群 1 例であった。

2010 年から 2013 年の 4 年間に CBD と臨床診断されたものは 8 例で、この中で 3 例 (38%) が病理学的に CBD であった。臨床診断が CBD で病理診断が CBD ではなかった 5 例 (62%) の内訳は、PSP 2 例、Pick 病 1 例、アルツハイマー病 1 例、globular glial tauopathy (GGT) 1 例であった。一方、病理学的に CBD と診断された症例は 7 例あり、臨床診断が CBD であったものは 3 例 (43%)、CBD 以外の臨床診断であった 4 例は、PSP 3 例、アルツハイマー病 1 例であった。

#### (2) Globular glial tauopathy (GGT)

PSP、CBD の病理診断の中に分類不能のタウオパチーが各 1 例ずつあり、1 例は Globular glial tauopathy (GGT) に相当した。

症例は死亡時 82 歳女性、右手の拙劣で発症し、初期診断は ALS 疑いであった。経過中パーキンソニズム、錐体路徴候、左右差のあるジストニア、失行、言語障害などから大脳皮質基底核症候群を疑われたが、上位運動ニューロン優位の ALS/原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis, PLS) の可能性を否定できず全経過 8 年で死亡した。

病理学的には、脳重 1090 g、左優位の中心前回、運動前野の高度萎縮、剖面では前頭葉皮質、白質、脳幹の萎縮、黒質、青斑核の褪色を認めた。組織学的には中心前回を中心に細胞脱落とグリオシス、黒質、青斑核の細胞脱落を認めた。Gallyas-Braak 嗜銀染色、AT8、RD4 免疫染色では皮質、白質、基底核、脳幹部などに oligodendroglia 優位に小球状封入体 globular inclusion を多数認め、tufted-astrocyte や astrocytic plaque はみられなかった (図)。NFT AT8 stage III, argyrophilic grain III, FTLD-TDP の合併や MAPT 遺伝子変異は確認されなかった。本例は、Kovacs ら (2008、2013)

の提唱する oligodendroglia の小球状封入体 globular glial inclusion を特徴とする globular glial tauopathy に属する 4R タウオパチーと考えられた。

愛知医科大学加齢医科学研究所の約 5000 例の登録例中 11 例が分類困難なタウオパチーと病理診断され、内 4 例が GGT に合致した。4 例の変性分布、神経細胞とグリア細胞のタウ病理を検討し、鑑別上の問題点を整理した。

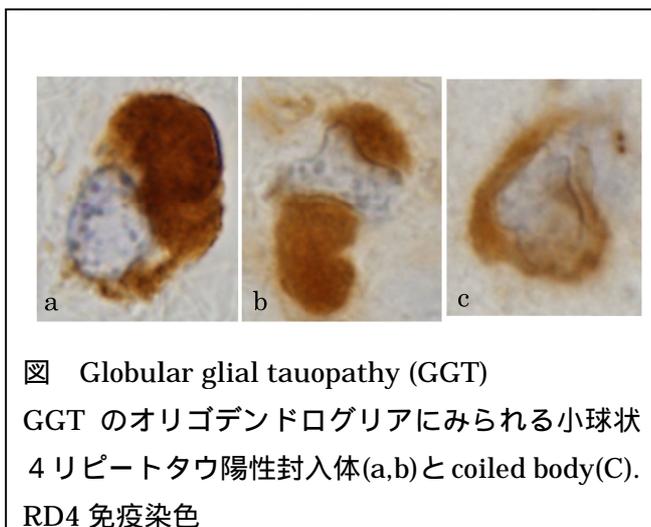
各症例の死亡時年齢・性別、臨床診断は [1] 58 歳女性、PSP [2] 74 歳男性、認知症、[3] 80 歳男性、脊髄小脳変性症、[4] 83 歳女性、CBD/PLS であった。病変分布は、[1] 前頭葉、淡蒼球・視床下核、視床、脳幹部被蓋、黒質、[2] 側頭葉皮質・白質、[3] 黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹部被蓋、小脳歯状核、基底核、視床、中心前回を含む前頭葉 [4] 中心前回と運動前野の皮質・白質、基底核、脳幹部被蓋に認め、臨床像に対応した変性分布を示した。2 例では錐体路変性が強くみられた。タウの細胞病理は、4R タウ陽性オリゴグロリアの球状封入体 globular oligodendroglial inclusions (GOI) が最も特徴的で、大脳皮質・白質、基底核、脳幹部などに分布し、太い coiled bodies の形態もみられた。アストロサイト近位部にも球状の封入体の形態を認め、神経細胞は pretangle の形態が多い。tufted astrocyte や astrocytic plaque の典型像はみられなかった。GGT は多彩な臨床病理像を示すことが報告されているが、今回検討した 4 例の臨床病理像、タウの細胞病理も多彩であった。

#### D. 考察

2010 年から 2013 年までの剖検例から検討した PSP と CBD の臨床診断と病理診断の合致率は、PSP では 70% であったのに対して、CBD では依然として低く 38% に留まっていた。CBD の疾患概念自体はかなり浸透していると考えられるにもかかわらず、臨床病理診断に解離が大きい要因は、まず PSP と CBD の病変分布に重なりが大きく、臨床像

や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーやPETなどの機能画像の探索がさらに必要である。また現在のCBDの診断基準の設定は、大脳皮質の巣症状の有無にかなり重きを置いているが、病理像が示すCBDの病変分布のスペクトラムを捉えきれていない可能性が示唆される。

GGTは、Kovacsらにより提唱された4Rタウオパチーの一群で、オリゴデンドログリアの小球状封入体を特徴とし、PSP、CBD、PLS、前頭側頭葉変性症など多彩な臨床病理像を示すことが報告されている。白質優位グリア細胞優位の4Rタウオパチーで、封入体の形態は3型に分類され、MAPT遺伝子異常は確認されていない。今回検討した4例のGGTの臨床病理像も多彩であった。GGTは4Rタウオパチーの多様性を示しており、GGTが単一疾患単位となりうるかどうかさらに検討が必要である。



## E. 結論

CBD、PSPの疾患概念自体は浸透しているにもか

かわらず、特にCBDでは臨床病理診断に解離が大きい。PSPとCBDの病変分布に重なりが大きく、臨床像や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーや機能画像の探索がさらに必要である。PSP、CBDの病理診断において、GGTは重要な鑑別疾患となりうる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73(1):30-38
2. Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*. 2014 Dec;34(6):555-70.
3. Tatsumi S, Uchihara T, Aiba I, Iwasaki Y, Mimuro M, Takahashi R, Yoshida M. Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and electron microscopy. *Acta Neuropathol Commun*. 2014, 2:161

## H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし