

進行性核上性麻痺（PSP）の病理学的スペクトラムに関する研究

研究分担者 吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所
共同研究者：伊藤慶太¹、安井敬三²、三室マヤ³、岩崎靖³
所属：¹碧南市民病院神経内科、²名古屋第二赤十字病院神経内科
³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）の臨床病理像のスペクトラムは従来考えられていたより幅広いことが認識されつつある。易転倒性、核上性注視麻痺などを呈する典型的なりチャードソン症候群(PSP-RS)に加え、初期から小脳性運動失調が前景となる例、パーキンソニズムを主体とする例、すくみ足歩行を主徴とする純粋無動症型など基底核・脳幹部・小脳に強い変性を示す群がある一方、大脳皮質基底核症候群(CBS)や進行性非流暢性失語症(progressive non-fluent aphasia, PNFA)を呈する例、あるいは前頭側頭型認知症を呈する例など大脳皮質の巣病変が臨床症状に影響を与える群が存在し、臨床診断を困難にしている。PSP-PNFAの病理学的な病変分布の特徴を抽出し、PSPの臨床診断期基準の問題点、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration, CBD)との鑑別点を指摘した。

A. 研究目的

PSP-PNFAと臨床病理学的に診断された症例の病理学的な病変分布を検討し、PSP-RSとの相違点と類似点、CBDとの鑑別の留意点を考察し、現在の臨床診断基準にフィードバックすることを目的とした。

B. 研究方法

PSP-PNFA2例を臨床病理学的に検討した。病理学的検索は、20%中性ホルマリン固定パラフィン包埋された前頭側頭葉、中心前回、頭頂後頭葉、基底核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄の細胞脱落とグリオシス、Gallyas-Braak嗜銀染色、リン酸化タウ(AT8)、4Rタウ(RD4)免疫染色における神経細胞とグリア細胞のタウ陽性封入体を検討した。

(倫理面への配慮)本研究は、愛知医科大学医学倫理委員会の承認を得た愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターの研究の一部として承認されている。

C. 研究結果

【症例1】死亡時76歳男性
【臨床経過】63歳時「右頭部がボーっとする」「言いたいことが言葉に出しにくい」ということを主訴に神経内科を受診したが、神経学的には著変を認めなかった。64歳時「半年前頃より呂律が回らない」ことを訴え再受診したが、四肢には明かな自覚症状は乏しく陳旧性脳梗塞後遺症と診断された。緩徐に構音障害が進行し、67歳時に運動性失語と診断された。72歳頃より起立困難、嚥下易障害、73歳頃より右片側性錐体外路系症状、垂直性眼球運動障害、後方転倒傾向などを呈した。会話は全く不能となり身振りで自分の意志を伝えるようになった。SLTAでは、復唱のみならず話すことに関連する項目はすべて0/10と2年前の結果に比べ著明な低下、それに加えて漢字で重名、仮名で中等度の錯書が出現していた。聴理解は複雑な文になるとerrorとなり、2,3回繰り返す、もしくは短い文にすると理解ができた。この時点でCBDと診断し、特定疾患申請が行われた。嚥下機能もさらに悪化しPEG造設し、ADLの悪化に伴い歩行不能、臥床状態となり、74歳時気管切開施行、76歳時CO2ナルコーシスに陥り、人工呼吸器管理となるも76歳時に死亡した。全経過は13年、臨床的に発語失行を初発症状とし、緩徐進行性発語失行と初期に臨床診断され、後に大脳皮質基底核症候群(CBS)と診断された。

【病理学的所見】脳重1160g、肉眼的には左優位に中心前回、運動前野、上側頭回、頭頂葉の萎縮を示した。断面では左大脳皮質の外側面(弁蓋部、

上側頭回) 傍正中部の中等度～高度の萎縮、淡蒼球、視床下核の萎縮、黒質、青斑核の退色、中脳被蓋、橋被蓋の軽度萎縮、上小脳脚の著明な左右差(左<右) 小脳歯状核の褐色調変化を認めた。組織学的には前頭葉(運動前野・補足運動野、弁蓋部、中心前回) 頭頂葉、上側頭回の軽度から中等度の神経細胞脱落とグリオシス、中心前回は、弁蓋部や穹窿面に優位に、Betz 巨細胞の単純萎縮を伴う変性を認めた。淡蒼球(外節、内節) 視床下核、黒質、中脳被蓋、赤核、小脳歯状核、上小脳脚の変性を認めるが、大脳皮質の病変と比較すると通常の PSP に比して比較的軽度であった。大脳皮質、淡蒼球、赤核、上小脳脚、小脳歯状核(左優位; 上小脳脚、歯状核は右優位) には著明な左右差を認めた。G-B 染色、AT8, 4 リピートタウ免疫染色では、タウ陽性 NFT、tufted astrocyte、coiled body、threads が大脳皮質・白質の変性の強い領域を中心に広範囲に多数出現し、大脳基底核、脳幹部、小脳にも認め PSP と病理診断された。老人性変化は、NFT Braak stage I, 老人斑、レビー小体や嗜銀顆粒はみられず、多発性脳梗塞、頸椎症性頸髄症の合併を認めた。

【症例 2】死亡時 82 歳男性

【臨床経過】

79 歳頃話にくさで発症し、81 歳時に物忘れと簡単な料理しかできなくなったことを主訴に神経内科を初診した。発語は開鼻声、音の歪み、プロソディ異常があり、発語、書字ともに助詞の省略を認めた。神経学的異常は口尖らし反射陽性、頸部・左上肢・両下肢に軽度の鉛管様固縮を認めた。頭部 MRI では左シルヴィウス裂周囲の萎縮と SPECT では血流低下を軽度認めた。高次脳機能検査では、MMSE29, RCPM30/36, MOCA-J18/30、全般的な認知機能は保持され、記録力低下は年齢相応であった。SLTA では言語理解は良好だが非流暢性発話、失文法、軽度喚語困難、文法理解障害を軽度認めた。保続、発動性低下および口腔顔面失行も認め、PNFA と診断した。アマンタジンを開始すると助詞の省略はや

や改善した。買い物や料理、独力で区役所に行き事務手続きするなど会話以外には支障を認めなかった。初診から数か月後急性胆管炎のため死亡した。臨床的には PNFA を呈する PSP を疑った。

【病理学的所見】

脳重 1280g、外表からは中心前回の外側領域を含む軽度の両側前頭葉萎縮を認め、断面では中心前回の外側領域と前頭葉に軽度の萎縮を認めた。脳幹部は、黒質の軽度の退色を認めるが、青斑の色調は保たれ、脳幹部被蓋には強い萎縮はみられず、小脳歯状核は著変なかった。脊髄前根には明瞭な萎縮はみられなかった。組織学的には中心前回、前頭葉皮質の層構造は保たれ Betz 巨細胞を含め強い細胞脱落はみられないが、大脳皮質表層のグリオシスと分子層の粗鬆化を認めた。基底核は淡蒼球の神経細胞脱落は目立たず、視床下核に軽度のグリオシスを認めた。黒質は軽度の神経細胞脱落と遊離メラニンを貪食する macrophage を認め、青斑も軽度の神経細胞脱落を認めたが、迷走神経背側核は保たれていた。黒質、青斑、動眼神経核には HE で globose 型 NFT を認めた。

G-B 染色、AT8, 4 リピートタウ免疫染色では、タウ陽性 NFT、tufted astrocyte、coiled body、threads を中心前回、前方上側頭回外側部に認め、被殻、淡蒼球、視床下核、尾状核、視床外側腹側核、黒質、動眼神経核、赤核、上丘、青斑、橋被蓋、小脳歯状核などに NFT、tufted astrocyte、coiled body、threads を認め PSP と病理診断された。大脳皮質では中心前回、前方上側頭回外側部にタウ陽性構造を多数認めた。老人性変化は、NFT Braak stage II、AT8 stage II、老人斑は A Thal phase 1、CERAD A、Braak A、CAA は軽度、嗜銀顆粒やレビー小体、FTLD-TDP の所見、血管性病変はみられなかった。

D. 考察

症例1は全経過13年、症例2は全経過3年であり罹病期間の長短に差があるが、左右差を伴う大脳皮質の変性を、中心前回弁蓋部、上側頭回前方を主体に認めた点が共通していた(図)。通常のPSP-RSにおける大脳皮質のタウの出現分布は、中心前回と運動前野の穹隆面に多く、一部は上側頭回前方にも軽度に出現する傾向を示す点で、分布の相違を認めた。タウの出現量は通常のPSP-RSの皮質・白質より多かった。一方、通常のPSP-RSで強い変性を認める基底核や脳幹部被蓋、小脳歯状核などの変性はやや軽い傾向を認めた。全経過3年の症例2では、すでに大脳皮質の変性の優位性が認められていることから、タウ沈着の始まりや進展が病変分布の差異を方向づけ、臨床症状の顕在化に反映していると考えられた。また全経過13年の症例1では、経過が長期にわたっているにもかかわらず、白質変性はCBDより軽い傾向を示し、PSPとCBDを画像上鑑別する上での着目点になると考えられた。

PSP-PNFAの臨床病理像を呈した報告例では、中心前回のタウ沈着が多く、典型的なPSPの症例に比して脳幹部や基底核の変性が軽いことが指摘されており、今回の検討結果に合致していた。

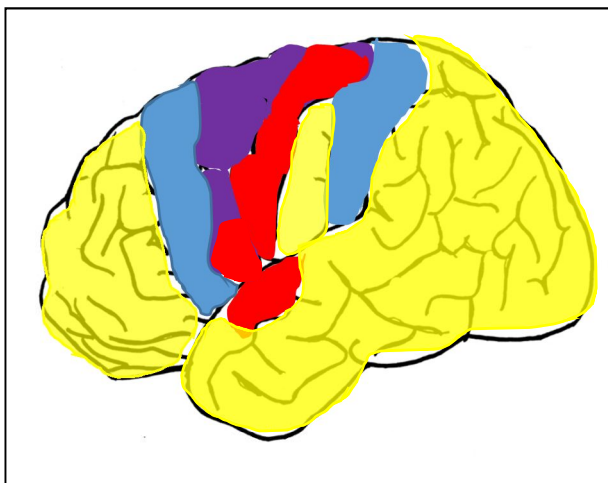


図 PSP-PNFAの大脳皮質のタウの分布図(赤色の部分のタウの沈着が強い)

E.結論

PSP-PNFAでは病理学的に左右差を伴う4リピートタウの病理が、中心弁蓋部、上側頭回を主体に初期から出現する可能性が示唆され、逆にPNFAではPSPは重要な鑑別疾患となり得る。現在のPSPの臨床診断基準では、十分に包含されていない症例が存在することに留意し、今後の臨床診断基準の検証、改定に生かすべき点と考えられた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLTD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2016 Nov;10(6):492-501. PMID: 27929803
2. Yamasaki R, Fujii T, Wang B, Masaki K, Kido MA, Yoshida M, Matsushita T, Kira JI. Allergic Inflammation Leads to Neuropathic Pain via Glial Cell Activation. *J Neurosci*. 2016 Nov 23;36(47):11929-11945. PMID: 27881779
3. Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N, Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease.

- Brain. 2016 Dec;139(Pt 12):3170-3186. PMID: 27797808
4. Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:150-155. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.033. PMID: 27612591 Free PMC Article
 5. Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, Niwa K, Noguchi Y, Tsuzuki T, Mimuro M, Sone J, Watanabe H, Katsuno M. Yoshida M, Sobue G. Pathological background of subcortical hyperintensities on diffusion-weighted images in a case of neuronal intranuclear inclusion disease. *Clin Neuropathol*. 2016 Nov/Dec;35(6):375-380. PMID: 27719745
 6. Iguchi Y, Eid L, Parent M, Soucy G, Bareil C, Riku Y, Kawai K, Takagi S, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Julien JP. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43. *Brain*. 2016 Dec;139(Pt 12):3187-3201. PMID: 27679482
 7. Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyama E, Inoue T, Nakahara A, Tokiwai M, Arai N, Satoh JI, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda SI. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: Lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. *Brain Pathol*. 2016 Sep 8. doi: 10.1111/bpa.12443. [Epub ahead of print] PMID: 27608278
 8. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology*. 2017 Feb;37(1):78-85. doi: 10.1111/neup.12327. PMID: 27436355
 9. Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. An autopsy case of a centenarian with the pathology of senile dementia of the neurofibrillary tangle type. *Psychogeriatrics*. 2016 Jul 13. doi: 10.1111/psyg.12198. [Epub ahead of print] PMID: 27411668
 10. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016 Jun 26. pii: n1w053. [Epub ahead of print] PMID: 27346748
 11. Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2016 Aug;132(2):313-5. doi: 10.1007/s00401-016-1588-3. No abstract available. PMID: 27314593
 12. Ikumi K, Ando T, Katano H, Katsuno M, Sakai Y, Yoshida M, Saida T, Kimura H, Sobue G. HSV-2-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Jun 7;3(4):e247. doi: 10.1212/NXI.0000000000000247. No abstract available. PMID: 27308307 Free PMC Article
 13. Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito

- M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T, Onodera O. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology*. 2016 May 24;86(21):1964-74. doi: 10.1212/WNL.0000000000002694. PMID: 27164673
14. Torii Y, Iritani S, Fujishiro H, Sekiguchi H, Habuchi C, Umeda K, Matsunaga S, Mimuro M, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. An autopsy case of cortical superficial siderosis with persistent abnormal behavior. *Neuropathology*. 2016 Dec;36(6):544-550. doi: 10.1111/neup.12301. PMID: 27090856
15. Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, Saito Y, Iwai K, Yasuda T, Inukai A, Takahashi H, Nishizawa M, Aiba I. Clinical and imaging findings of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Mov Disord*. 2016 May;31(5):760-2. doi: 10.1002/mds.26618. No abstract available. PMID: 27030358
16. Sumi-Akamaru H, Beck G, Shinzawa K, Kato S, Riku Y, Yoshida M, Fujimura H, Tsujimoto Y, Sakoda S, Mochizuki H. High expression of α -synuclein in damaged mitochondria with PLA2G6 dysfunction. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Mar 30;4
17. Kametani F, Obi T, Shishido T, Akatsu H, Murayama S, Saito Y, Yoshida M, Hasegawa M. Mass spectrometric analysis of accumulated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis brains. *Sci Rep*. 2016 Mar 16;6:23281. doi: 10.1038/srep23281. PMID: 26980269 Free PMC Article
18. Ogawa C, Natsume J, Yamamoto H, Ishihara N, Tashiro A, Kidokoro H, Negoro T, Yoshida M, Watanabe K. Autopsy findings of a patient with acute encephalitis and refractory, repetitive partial seizures. *Seizure*. 2016 Feb;35:80-2. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.005. No abstract available. PMID: 26803054 Free Article
19. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Tatsumi S, Mimuro M, Kuwano R, Hasegawa M, Yoshida M. An autopsied case of unclassifiable sporadic four-repeat tauopathy presenting with parkinsonism and speech disturbances. *Neuropathology*. 2016 Jun;36(3):295-304. doi: 10.1111/neup.12274. PMID: 26610886
20. Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann DM, Iwatsubo T, Hasegawa M. Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol*. 2016 Feb;131(2):267-80. doi: 10.1007/s00401-015-1503-3. PMID: 26538150 Free PMC Article
21. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology*. 2016 Feb;36(1):50-5. doi: 10.1111/neup.12237. PMID: 26303144
22. Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies: an autopsied case report. *Psychogeriatrics*. 2016 Mar;16(2):139-44. doi: 10.1111/psyg.12128. PMID: 25919332
23. Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao

M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol.* **2016** Jan;26(1):95-101. doi: 10.1111/bpa.12264.

2.学会発表

1. 三室マヤ他。紀伊半島に多発する筋萎縮性側索硬化症の病理像。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
2. 守吉秀行他。脳アミロイド 関連血管炎・関連炎症を疑い脳生検を施行した 3 例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
3. 林祐一他。骨髄肉腫の対する末梢血幹細胞移植前処置に関連した Fatal posterior reversible leukoencephalopathy syndrome の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
4. 吉田眞理。筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭葉変性症。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月 1 日弘前市
5. 岩崎靖他。進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月 1 日弘前市
6. 齊藤由扶子他。不規則頻呼吸を特徴とした全経過 15 年の進行性核上性麻痺 (PSP) の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
7. 岩瀬環他。脳血管障害を繰り返し、閉塞性動脈硬化症で両下肢を失い、経管栄養 10 年で 100 歳に至った高齢者の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
8. 岩瀬環他。超高齢発症の認知症の百寿者の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
9. 植松高史他。運動症状の発症 2 年で死亡に至ったパーキンソン病の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
10. 石原健司他。臨床病理学的に上位運動ニューロンに強い障害を認めた FTL D-MND の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
11. 和座雅浩他。下位運動ニューロン系の変性が乏しかった FTL D-TDP の 1 剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
12. 森恵子他。MRI で広範な白質病変と DW でリボン状の皮質下白質高信号を認め、パーキンソニズムと認知症を呈した核内封入体病の一部剖検例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
13. 馬淵直紀他。亜急性進行性多発脳神経麻痺を来した 1 例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月 弘前市
14. 岩田麻衣他。四肢筋力低下と高 CK 血症を呈し原因検索中、突然死したサルコイドーシスが疑われた 1 例。第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 2016 年 6 月弘前市
15. 吉田眞理。レビー小体型認知症の病理と臨床 臨床症状の病理学的背景。第 35 回日本認知症学会学術集会 2016 年 12 月東京都

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

なし