

## 淡蒼球黒質視床下核病変の強い進行性核上性麻痺の臨床病理像

研究分担者 吉田眞理<sup>1)</sup>

研究協力者 三室マヤ<sup>1)</sup> 岩崎靖<sup>1)</sup>、宮原弘明<sup>1)</sup>、赤木明生<sup>1)</sup>、安藤孝志<sup>1,2)</sup>、池田知雅<sup>1,3)</sup>

1) 愛知医科大学 加齢医科学研究所、2) 名古屋大学神経内科、3) 名古屋市立大学神経内科

### 研究要旨

淡蒼球黒質視床下核病変の強い進行性核上性麻痺(PSP-PNL)の臨床像を明らかにする目的で、病理学的に確定診断された PSP-PNL 20 例の臨床像を後方視的に検討した。PSP-PNL では、平均罹病期間が 12.1 年と長く、臥床状態に至るまでの期間は 7-8 年以上であった。初発症状は、すくみ足や筋強剛で経過を通して易転倒性や眼球運動障害、MRI での脳幹被蓋の萎縮などは目立たなかった。PSP-PNL 22 症例中 PSP の新臨床診断基準(2017)で probable PSP に該当したのは 6 例のみであった。病初期よりすくみ足や体幹優位の筋強剛を呈する症例は PSP-PNL の可能性を考慮すべきである。

### A. 研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)は臨床的に垂直性眼球運動障害と易転倒性を特徴とする神経変性疾患である。病理学的には、中心前回を含めた前頭葉、淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核に、神経細胞脱落とグリオシスを認め、globose 型神経原性変化(neurofibrillary tangle)およびアストロサイトに形成される 4 リピートタウ陽性封入体である tufted astrocyte を確認することで診断される。

2008 年、淡蒼球-黒質-視床下核に変性が限局し、軽度ながら PSP で認められるタウ病理を有する垂型(PSP-PNL)が報告された。PSP-PNL は PSP の 2%と頻度が少なく、特徴的な臨床像に乏しいため、診断に苦慮することが多いといわれている。

今回、本邦における PSP-PNL の臨床像を明らかにする目的で、病理学的に確定診断された PSP-PNL の臨床像を後方視的に検討した。

### B. 研究方法

対象は当施設で病理診断された PSP133 例中、他疾患の合併病理像がなく、罹病期間が 4 年以上で、淡蒼球-黒質-視床下核系に病変が限局する 20

例(PSP-PNL, 男性 12 例, 女性 8 例)と、大脳から脊髄まで広範囲に病変が広がる 20 例(PSP-RS, 男性 14 例, 女性 6 例)。

各症例の臨床症状、経過、画像所見を後方視的に検討した。PSP の診断基準に関しては、2017 年に作成された Movement Disorder Society の PSP Study Group による診断基準を使用した。

### C. 研究結果

1) 発症年齢と罹病期間(図 1)

PSP-PNL の発症年齢は平均  $66.0 \pm 6.9$  歳(52-77 歳)、罹病期間は平均  $13.3 \pm 5.7$  年(4-29 年)であった。PSP-RS の発症年齢は平均  $64.2 \pm 6.0$  歳(57-79 歳)、罹病期間は平均  $7.3 \pm 2.1$  年(4-12 年)であった。

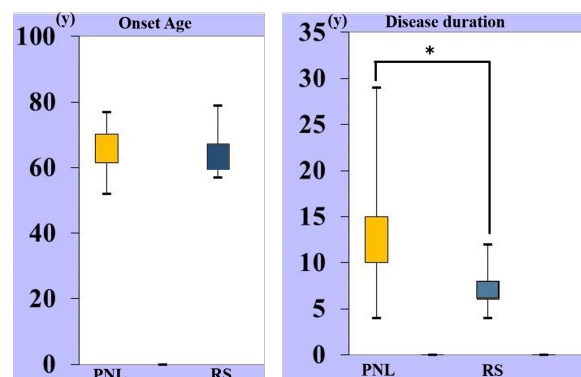


図 1. PSP-PNL と PSP-RS の発症年齢(左)と罹病期間(右)の比較

## 2)臨床症候(図2)

眼球運動障害：垂直性眼球運動障害の出現頻度はPSP-PNL群で35%，PSP-RS群で95%，平均出現時期はPSP-PNL群で11.5年，PSP-RS群で4.2年であった．眼球運動緩徐化の出現頻度はPSP-PNL群ではみられず，PSP-RS群で15%，平均出現時期は2.0年であった．開眼失行の出現頻度はPSP-PNL群で15%，PSP-RS群で5%，平均出現時期はPSP-PNL群で9.7年，PSP-RS群で3.0年であった．

姿勢反射障害：易転倒性の出現頻度はPSP-PNL群で35%，PSP-RS群で95%，平均出現時期はPSP-PNL群で11.5年，PSP-RS群で4.2年であった．

無動：3年以内にすくみ足が出現した頻度はPSP-PNL群で25%，平均出現時期1.0年，PSP-RS群ではみられなかった．体幹優位の筋強剛の出現頻度はPSP-PNL群で50%，PSP-RS群で75%，平均出現時期はPSP-PNL群で1.0年，PSP-RS群で8.5年であった．病初期にL-dopaに反応した頻度はPSP-PNL群で30%，PSP-RS群で20%であった．

認知機能障害：認知機能障害の出現頻度はPSP-PNL群で65%，PSP-RS群で100%，うち前頭葉性認知行動機能障害の出現頻度はPSP-PNL群で31%，PSP-RS群で50%，平均出現時期はPSP-PNL群で8.7年，PSP-RS群で3.2年であった．

CT/MRI画像所見：中脳萎縮の出現頻度はPSP-PNL群で46.7%，PSP-RS群で70.6%，平均出現時期はPSP-PNL群で10.4年，PSP-RS群で4.5年であった．前頭葉萎縮の出現頻度はPSP-PNL群で20.0%，PSP-RS群で47.1%，平均出現時期はPSP-PNL群で9.0年，PSP-RS群で6.4年であった．

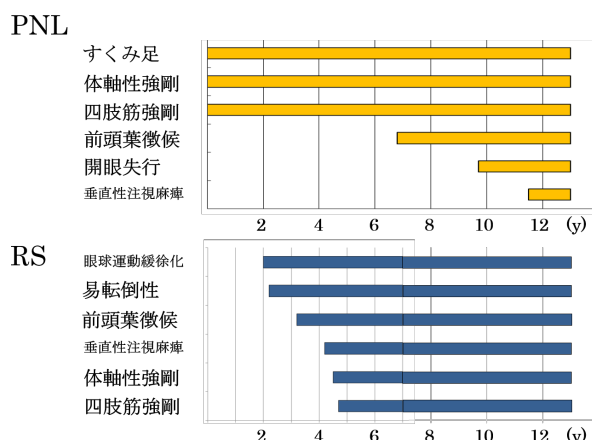


図2．PSP-PNLとPSP-RSにおける主要症候出現時期

## D.考察

病理学的に確定診断されたPSP-PNL20例とPSP-RS20例の臨床像を比較検討した．発症年齢はPSP-PNL66歳，PSP-RS64.2歳とほぼ同じであったが，平均罹病期間はPSP-PNL13.3年，PSP-RS7.3年で，PSP-PNL群が優位に長かった(図1)．PSP-PNLはPSP-RSと比較し，タウ病理の出現分布が限局し，出現量も軽度であることが知られていることから，PSP-PNLではタウ病理の進行が緩徐であると考えられる．

臨床徴候では，PSP-PNLでは，すくみ足や体幹優位の筋強剛が病初期から出現する傾向にあった．PSPの主要症状である垂直性眼球運動障害と易転倒性は目立たず，平均出現時期は発症より11年以降であった．PSP-PNLでは，病理学的にも脳幹部被蓋や上小脳脚の萎縮が軽く，同部位および小脳歯状核の神経細胞脱落やタウ病理も軽度であることが知られている．

典型的なPSPでは病初期から前頭葉徴候を認めることが多いが，PSP-PNLでは出現頻度が31%程度で，平均出現時期は発症8.7年後であった．前頭葉の神経細胞脱落やタウ病理が軽度であることがPSP-PNLの病理学的特徴の一つであるとされるが，臨床像と関連していると思われた．

1996年にNational Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society for PSPが発表し

た臨床診断基準は、特異度に優れているが PSP-RS を除くと、他の臨床病型の PSP に関する感度が低いのが問題であった。2017 年、Movement Disorder Society の PSP Study Group より、感度および特異度の高い PSP の早期診断を可能とする新基準が策定された。この新基準を用いて、今回の PSP-PNL20 例を評価すると、probable PSP が 6 例(probable PSP-PGF2 例、probable PSP-P4 例)、possible PSP3 例(possible PGF3 例)であった(図 3)。PSP-RS は 20 例中 18 例(90%)が probable PSP-RS であった。PSP-PNL は画像も含め PSP の主要徴候が目立たず出現時期も遅いこと、進行が緩徐であることが、新診断基準においても診断困難である理由と考えられた。加えて、l-dopa 反応性の筋強剛が少なからず認められるため、parkinson 病と診断されやすく、診断に苦慮する誘因であると推察される。

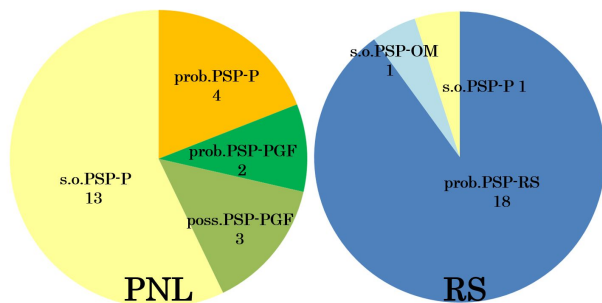


図 3 . PSP-PNL20 例(左)と PSP-RS20 例(右)の PSP 新診断基準による臨床病型

## E. 結論

病理で確定診断された PSP-PNL20 例の臨床像を後方視的に検討した。

PSP-PNL は、すくみ足や筋強剛で発症し、平均罹病期間 13 年以上と長く、前頭葉徴候、眼球運動障害、易転倒性は軽度で発症 7 年以降の出現が多い、という特徴を有していた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

- Iwase T, Yoshida M, Hashizume Y, Yazawa I, Takahashi S, Ando T, Ikeda T, Nokura K. Intracranial vascular calcification with extensive white matter changes in an autopsy case of pseudopseudohypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2018 Nov 14.
- Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Yoshida M. Autopsied centenarian case of Alzheimer's disease combined with hippocampal sclerosis, TDP-43, and  $\alpha$ -synuclein pathologies. *Neuropathology*. 2018 Nov 9. [Epub ahead of print] PMID: 30411407
- Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G. Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 5;10:304.
- Azuma Y, Tokuda T, Kushimura Y, Yamamoto I, Mizuta I, Mizuno T, Nakagawa M, Ueyama M, Nagai Y, Iwasaki Y, Yoshida M, Pan D, Yoshida H, Yamaguchi M. Hippo, *Drosophila* MST, is a novel modifier of motor neuron degeneration induced by knockdown of Caz, *Drosophila* FUS. *Exp Cell Res*. 2018 Oct 15;371(2):311-321.
- Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically

Definitive Diagnosis. *J Mov Disord.* 2018 Sep;11(3):107-120.

6. Ikeda T, Yamada K, Ogawa R, Takai Y, Kaneko K, Misu T, Kamimoto K, Matsukawa N, Yoshida M. The pathological features of MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis as a new spectrum associated with MOG antibodies: A case report. *J Neurol Sci.* 2018 Sep 15;392:113-115.
7. Iwasaki Y, Deguchi A, Mori K, Ito M, Kawai Y, Mimuro M, Yoshida M. Pathological diagnosis of combined Alzheimer's disease and argyrophilic grain dementia in a very elderly man who presented with advanced behavioural and psychological symptoms. *Psychogeriatrics.* 2018 Sep;18(5):421-426.
8. Ando T, Goto Y, Mano K, Nomura F, Kurashige M, Ito M, Mimuro M, Iwasaki Y, Katsuno M, Yoshida M. Paraneoplastic autoimmune encephalitis associated with pleomorphic lung carcinoma: An autopsy case report. *Neuropathology.* 2018 May 20.
9. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Immunohistochemical localization of exoribonucleases (DIS3L2 and XRN1) in intranuclear inclusion body disease. *Neurosci Lett.* 2018 Jan 1;662:389-394.
10. Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology.* 2018 Feb;38(1):98-107.
11. Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded  $\alpha$ -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in

RTQUIC. *Mol Neurobiol.* 2018 May;55(5):3916-3930.

## 学会発表

1. Yoshida M. Multiple system atrophy: glial and neuronal synucleinopathy. 19<sup>th</sup> International congress of neuropathology. 2018 September Tokyo
2. Yoshida M. Neuropathology training in Japan. 19<sup>th</sup> International congress of neuropathology. 2018 September Tokyo
3. Yoshida M, Komori T, Saito Y, Wakabayashi K, Murayama S, Hasegawa K, Kakita A, Yokota O, Aiba I, Nakashima K. Pathological validation study of corticobasal degeneration. An interim progress report of Japanese validation study of CBD (J-VAC study). 19<sup>th</sup> International congress of neuropathology. 2018 September Tokyo
4. 吉田 眞理. パーキンソン病の自律神経障害 レビー小体病の自律神経障害と病理 第71回日本自律神経学会総会 2018年10月 埼玉市
5. 吉田 眞理. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology(SNAP)の最新知見 Primary age-related tauopathy(PART)の病理像. 第37回日本認知症学会学術集会 2018年10月 札幌市

## 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