

進行性核上性麻痺（PSP）の皮質病変

研究分担者 岩崎靖¹⁾

研究協力者 吉田眞理¹⁾、宮原弘明¹⁾、赤木明生¹⁾、陸雄一^{1,2)}、曾根淳¹⁾、
安藤孝志^{1,2)}、矢端博行^{1,3)}、古泉龍一^{1,4)}、橋本里奈⁵⁾、饗場郁子⁵⁾

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) 滋賀医科大学脳神経内科、
4) 横浜市立大学神経内科・脳卒中医学、5) 国立病院機構東名古屋病院神経内科

研究要旨

臨床的に原発性側索硬化症（PLS）が疑われ、病理学的に進行性核上性麻痺（PSP）と診断された 2 例の病変分布を病理学的に明らかにした。PSP-PLS 例は臨床的に左右差を伴う一側上下肢の運動障害と錐体路徴候で発症し、緩徐に進行する経過をとった。病理学的には中心前回を含む前頭葉から頭頂葉に強い神経細胞脱落と NFT、pretangle, coiled body, tufted astrocyte, thread の PSP の 4 リピートタウの蓄積を認め、淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変性は軽度であった。左右差を示す運動障害を主徴とする PSP の存在に留意が必要である。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy, PSP）は臨床的にパーキンソンズを呈する疾患としてパーキンソン病に次いで頻度の高い神経変性疾患であるが、臨床像は多様で、生前診断を困難にすることも少なくない。2017 年に MDS が PSP の臨床診断基準を改訂¹⁾し、Richardson's syndrome (PSP-RS) を典型例として 8 亜型を示したが、PSP-primary lateral sclerosis (PLS) は採用されていない。PSP は病理学的に前頭葉、基底核、脳幹部、小脳歯状核を主体に 4 リピート（4R）タウが凝集し、神経細胞とグリア細胞に NFT、pretangle, coiled body, tufted astrocyte, thread を形成する。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（AKBRC）で病理学的に PSP と診断された症例の中に、臨床的に PLS が疑われた症例が存在していたので、病理学的に病変分布を評価し、その特徴と位置づけを検討した。

B. 研究方法

対象は 2019 年～2020 年の AKBRC の 298 剖検例中病理学的に PSP と診断された 14 例の中で、臨床的に PLS が疑われた 2 例を、MDS PSP 臨床診断基準から probable PSP-RS と診断された 10 症例と比較した。病理学的検索は、前頭葉、側頭葉、中心前回、中心後回、頭頂葉、後頭葉、被蓋、尾状核、淡蒼球、視床下核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄、小脳歯状核、脊髄の各領域に HE 染色、KB 染色、抗リン酸タウ抗体、抗 4R タウ抗体の免疫組織化学染色、Gallyas-Braak（G-B）鍍銀染色を施行し、神経細胞脱落とグリオースとタウ蓄積を検討した。

（倫理面への配慮）剖検例はすべて愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た「病理解剖および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への登録」に関する親族の同意書を文書で取得した。

C.研究結果

1) 臨床経過

【PSP-PLS 症例 1】

61 歳頃左手の巧緻運動障害で発症し、数年後から左上下肢の運動障害が悪化、それから数年して右手の不自由を自覚、徐々に四肢の運動障害が進行した。神経内科初診時は、神経学的に左優位の両側不全麻痺、腱反射全般性亢進、Babinski 土/+を認めるも、姿勢反射障害、眼球運動障害、無動は乏しく、皮質性感覚障害や失行 (limb apraxia)、失認、失語症はなかった。頭部 MRI は右優位の両側中心前回の萎縮、DAT SPECT の両側集積低下を認めた。初診時は運動障害と錐体路徴候、DAT SPECT の集積低下より PSP あるいは大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome, CBS) を疑ったが、運動障害の進行はあるものの、易転倒性、眼球運動障害、無動などは乏しく、下位運動ニューロン徴候 (LMN) は確認できなかったが、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の精査のため EMG を行うも LMN 障害は確認されず、PLS の疑いと診断された。嚥下障害が出現し誤嚥性肺炎をおこし全経過 7 年で死亡した。

【PSP-PLS 症例 2】

74 歳頃左下肢の運動障害で発症し、数年後に左上肢の運動障害が出現、それから数年後の神経内科初診時は、左上肢の肢節運動失行と痙性、左優位の腱反射亢進を認めた。右上下肢にも痙性が進行、81 歳時左半側空間無視が出現した。臨床的に錐体外路徴候や LMN 徴候は乏しく、CBS や ALS の診断は困難で、globular glial tauopathy (GGT) などが疑われた。頭部 MRI で右中心前回から補足運動野に局限した萎縮を認めた。全経過 7 年。

【PSP-RS 群】

MDS の PSP 診断基準で PSP-RS と診断された 10 例は、発症時平均年齢 73.9 ± 6.6 年 (63-81)、死亡時平均変性 80.7 ± 6.1 年 (70/89)、平均罹

病期間 6.9 ± 3.5 (2-13) 年、男:女=8.2 であった。

2) 病理学的所見

PSP-PLS 2 例は、肉眼的に中心前回皮質の萎縮を認め、前頭葉から頭頂葉穹隆面の皮質の神経細胞脱落とグリオース、表層の海綿状変化を認めた。中心前回には Betz 巨細胞の脱落と macrophage の集簇像を認めたが、TDP-43 陽性封入体はみられなかった。淡蒼球、視床下核、黒質の細胞脱落は PSP-RS に比して軽度であり、脳幹部被蓋、小脳歯状核の細胞脱落も軽度であった。延髄錐体の萎縮、淡明化、脊髄の両側錐体路変性を認めた。抗リン酸化タウ抗体の免疫組織化学、Gallyas-Braak 嗜銀染色では、中心前回には多数の NFT、pretangle, tufted astrocyte, coiled body, thread を認めた。大脳皮質のタウの出現量は、PSP-RS に比して強く、一方脳幹部被蓋や小脳歯状核の出現量は軽度であった。またタウの細胞病理としては、神経細胞やグリア細胞の封入体は、PSP として矛盾しない像で、astrocytic plaque や globular glial inclusion と診断する像はみられなかった。

加齢性変化はアルツハイマー病の病理像の程度は軽度、TDP-43 陽性封入体はみられず、 α -synuclein 陽性像はなかった。

D.考察

2017 年に改訂された MDS の PSP の臨床診断基準では PSP-RS を典型例として、PSP-OM、PSP-PI、PSP-P、PSP-F、PSP-CBS、PSP-PGF、PSP-SL の 8 つの臨床診断基準を呈示した。PSP-PLS、PSP-C は症例数が少なく、臨床病理像が不明確で生前の臨床診断基準の作成に至らなかったとした。

PSP-PLS の 2 例の臨床像を MDS の PSP 臨床診断基準に後方視的に当てはめると、症例 1 の運動障害は limb apraxia としては不明瞭で、錐

体路徴候は診断基準に含まれていないため、支持的症状として嚥下障害が抽出されるのみであった。症例 2 は、limb apraxia が確認されているため suggestive PSP に該当した。

病理学的には、PSP-PL 例は肉眼的に中心前回を中心に前頭葉から頭頂葉まで穹隆面の皮質と皮質下白質の萎縮が強く、組織学的に中心前回の Betz 巨細胞の脱落とグリオーシスが PSP-RS より高度であった（図 1、2）。また、大脳皮質の変性がきわめて高度であるのに対して、通常 PSP-RS で強い変性がみられる淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核の変性が軽いため、中心前回とその近傍の変性によるいわゆる上位運動ニューロンの障害が前景となり、PSP-RS でみられる症候が乏しかったと考えられた。大脳皮質および皮質下白質の 4R タウの沈着も、PSP-RS より高度に認め、特に皮質下白質の threads の出現量は多かった（図 3、4）。一方、抗リン酸化 TDP-43 抗体による免疫染色では、上位および下位運動ニューロン系には陽性像は確認できず、PSP の 4R タウオパチーに TDP-43 の蛋白変性が重畳している可能性は乏しいと考えられた。

PSP の錐体路変性の報告は、Josephs ら²⁾、Nagao ら³⁾にみられる。Josephs らは皮質脊髓路変性を伴う 12 例の 4R タウオパチーの症例を解析し、中心前回の変性を伴い、PSP に類似するが、オリゴデンドログリアに globular inclusions を認めたとし、これらの症例は 2013 年に GGT として位置づけられることになった。Nagao らは、UMN 徴候のみを認めた全経過 12 年の 77 歳女性の PSP の症例を解析し、中心前回に局限した 4R タウオパチーが PLS の臨床像の背景病理になっていると考察した。今回の PSP-PLS の 2 症例は Nagao らの症例に類似し、皮質下白質や皮質脊髓路の変性は、coiled body や thread の出現量が多いこと、すなわちオリゴデンドログリアのタウ蓄積量が影響してい

ると考えられた。PLS、ALS という純粋な運動ニューロン疾患と、症候学的にどのように鑑別可能であるのかが、臨床病理学的課題である。PLS の疾患概念には議論があるが、両下肢の対称的な痙性対麻痺が主要な症候であることを考えると、PSP-PLS が示す非対称性の痙性麻痺、あるいは limb apraxia を示す場合には鑑別疾患として PSP を考えることが重要と考えられる。

E. 結論

臨床的に PLS が疑われ、病理学的に PSP の 4R タウオパチーを示した 2 例を PSP-RS と比較検討した。中心前回に変性が局限する PSP では、臨床的に非対称性の UMN 徴候を示し、PLS との鑑別が問題となる。

引用文献

- 1) Höglinger GU, et al. *Mov Disord* 2017; 32: 853-864.
- 2) Josephs KA, et al. *JNEN* 2006;65:396-405.
- 3) Nagao S, et al. *J Neurol Sci* 2012;323:147-153.

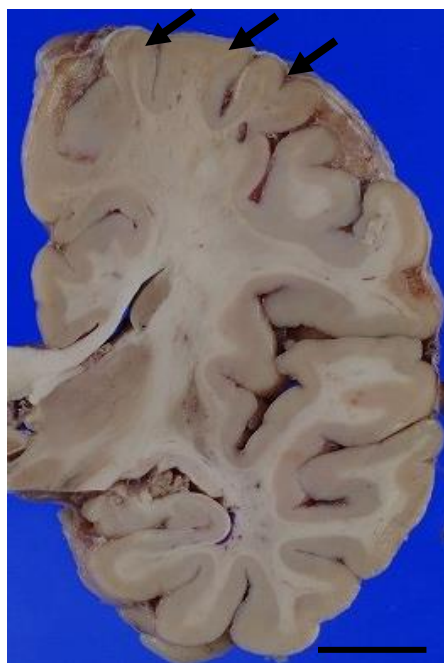


図 1. PSP-PLS 症例 1 の右半球中心前回（矢印）を通る冠状断断面。中心前回皮質と皮質下白質の萎縮を認める。Bar : 2 cm.

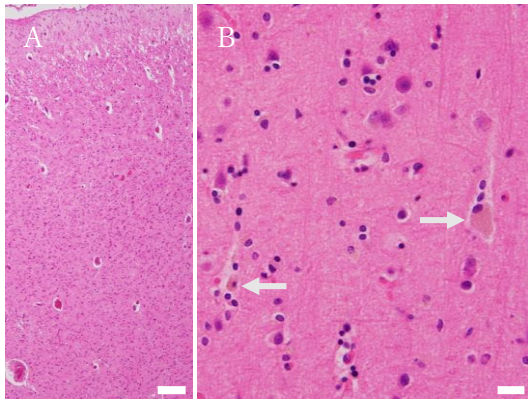


図 2. PSP-PLS 症例 1 の中心前回。神経細胞の脱落とグリオシス (A)、Betz 巨細胞の脱落と macrophage の集簇像 (B、矢印) を認める。A, B : HE 染色、Bar : A 200 μ m, B 20 μ m.

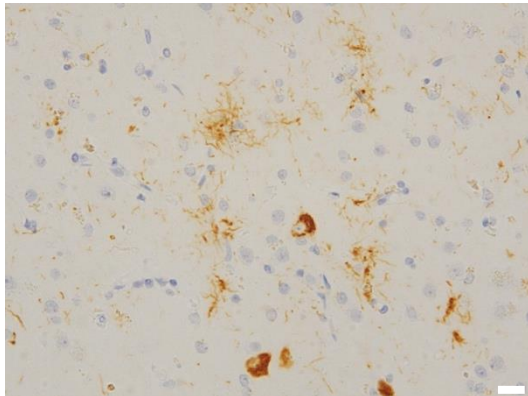


図 3. PSP-PLS 症例 1 の中心前回。NFT, tufted astrocyte, threads を認める。抗 RD4 抗体免疫染色、Bar : 20 μ m.

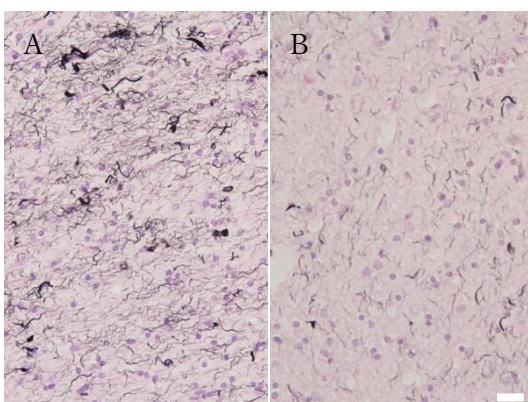


図 4. PSP-PLS 症例 1 (A) には多数の coiled body と threads を認める。PSP-RS (B) の皮質下白質。Gallyas-Braak 嗜銀染色、Bar : 20 μ m.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

論文発表

1. Ando T, Yokoi F, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hasegawa M, Katsuno M, Yoshida M and Iwasaki Y. The hot cross bun sign in corticobasal degeneration. *Neuropathology*. 2021; 41(5): 376-380.
2. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Yamada M, Kimura A, Inuzuka T, Miyahara H, Goto Y, Nishino I, Yoshida M and Shimohata T. Clinicopathological findings of a mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes/Leigh syndrome overlap patient with a novel m.3482A>G mutation in MT-ND1. *Neuropathology*. 2021; 41(1): 84-90.
3. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T and Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion*. 2021; 15(1): 12-20.
4. Iwase T, Yoshida M, Iwasaki Y, Suzuki S, Yabata H, Koizumi R, Moriyoshi H and Yazawa I. Selective extension of cerebral vascular calcification in an autopsy case of Fahr's syndrome associated with asymptomatic hypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2021; 41(5): 387-395.
5. Kikumoto M, Nezu T, Shiga Y, Motoda A, Toko M, Kurashige T, Ueno H, Takahashi T, Morino H, Sone J, Iwasaki Y, Sobue G and Maruyama H. Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging. *Neurol Genet*. 2021; 7(4): e601.

6. Kuzuya M, Shi R Q, Yanagawa M, Watanabe K, Samizo S, Ando R, Miyahara H, Iwasaki Y and Yoshida M. Cerebral pathological findings in long-lived patient with Werner syndrome and dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2021; 21(8): 743-745.
7. Miyahara H, Natsumeda M, Kanemura Y, Yamasaki K, Riku Y, Akagi A, Ohashi W, Shofuda T, Yoshioka E, Sato Y, Taga T, Naruke Y, Ando R, Hasegawa D, Yoshida M, Sakaida T, Okada N, Watanabe H, Ozeki M, Arakawa Y, Yoshimura J, Fujii Y, Suenobu S, Ihara K, Hara J, Kakita A, Yoshida M and Iwasaki Y. Topoisomerase II β immunoreactivity (IR) co-localizes with neuronal marker-IR but not glial fibrillary acidic protein-IR in GLI3-positive medulloblastomas: an immunohistochemical analysis of 124 medulloblastomas from the Japan Children's Cancer Group. *Brain Tumor Pathol*. 2021; 38(2): 109-121.
8. Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X J, Matsuda Y, Ozawa N, Ito T, Satou K, Kaname T, Iwasaki Y, Akagi A, Yoshida M, Toru S, Hirokawa K, Takashima A, Hasegawa M, Uchihara T and Tatebayashi Y. Essential roles of plexin-B3(+) oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Commun Biol*. 2021; 4(1): 870.
9. Ohno Y, Ikeda T, Sakurai K, Yamada K, Tomonari T, Iwasaki Y, Yoshida M and Matsukawa N. Rapid Progression of White Matter Signal Changes and Frontotemporal Atrophy in Globular Glial Tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021; 80(5): 480-483.
10. Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G and Katsuno M. Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 3843.
11. Riku Y, Yoshida M, Tamura T, Kamiyo M, Yasui K, Kameyama T, Katsuno M, Sobue G and Iwasaki Y. Unexpected postmortem diagnoses in cases of clinically diagnosed amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology*. 2021; 41(6): 457-467.

学会発表

1. 古泉龍一、岩崎靖、守吉秀行、矢端博行、安藤孝志、赤木明生、陸雄一、宮原弘明、吉田眞理、田中章景. 臨床、病理の両面から進行性核上性麻痺と Parkinson 病の合併が確認された 87 歳女性例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 27 日 東京都
2. 安藤孝志、横井風児、陸雄一、赤木明生、宮原弘明、長谷川成人、勝野雅央、吉田眞理、岩崎靖. Hot cross bun sign を呈した大脳皮質基底核変性症の 1 剖検例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 27 日 東京都
3. 宮原弘明、赤木明生、陸雄一、大塚康史、酒井素子、曾根淳、吉田眞理、岩崎靖. 亜急性硬化性全脳炎に続発するタウオパチーの臨床病理学的な特徴. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 29 日 東京都
4. 古泉龍一、近藤隼人、守吉秀行、矢端博行、安藤孝志、赤木明生、陸雄一、宮原弘明、吉田眞理、後藤洋二、岩崎靖、田中章景. 広い脊髄髄節にマクロファージ浸潤像を認めた帯状疱疹の 101 歳女性例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 29 日 東京都
5. Yoshida M, Yasui K, Uchida U, Ono N, Ito K, Ito Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Iwasaki Y. Pathological background of aphasia associated with neurodegenerative diseases.

第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021
年 5 月 28 日 東京都

6. Riku Y, Akagi A, Hasegawa M, Miyahara H,
Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y.
TDP-43 in motor neuron system of PSP and CBD
cases. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究
会. 2021 年 5 月 28 日 東京都

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