

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)

香川大学医学部炎症病理学 池田研二

I. 一般的な事柄

PSPは1964年にSteeleらによって疾患単位として確立された進行性の神経変性疾患でありパーキンソン病関連疾患である。PSPは核上性注視麻痺、項部のジストニア、歩行の不安定や易転倒性などの特徴的な神経症状(Richardson syndrome)から診断は比較的容易な疾患であるとされていたが、その後の知見の蓄積で非定型的な臨床病理像を示す症例も多く存在することが分かってきた。今日では定型的なPSP(PSP Richardson syndrome: PSP-RS)以外に非定型的PSPとして以下のように多くのタイプが報告されている。1) PSP-RSよりも大脳病変が強調されるタイプ:PSP-with frontotemporal dementia、PSP-corticobasal syndrome、PSP-progressive non-fluent aphasia、PSP-with primary lateral sclerosis。2) 大脳皮質病変が軽く、皮質下神経核病変が強調されるタイプ:PSP-parkinsonism、PSP-pure akinesia with gait freezing、PSP with cerebellar ataxiaの各非定型PSPである。PSPはCBDと同じくニューロンとグリアの両方に4リピート型の異常なリン酸化タウが蓄積するタウオパチーであり、病理確定診断はタウ異常構造物のタイプと分布に基づいて行われる。PSPはCBDの近縁疾患であり、ともに臨床・病理にバリエーションに富む疾患であり前頭側頭葉変性症(FTLD)に属する。疫学的には発症年齢は40歳以降であり、多くは50~70歳台に発病する。性差はほとんど認められない。本邦での有病率は10万人あたり10.0人とされている。ADLの低下の速度ははやく、平均で発病2.7年で車椅子生活となり、4~5年で寝たきり状態となる。罹病期間は5~9年で50%生存期間は5~6年である。

II. 定型的PSP(PSP-RS)の臨床症状

a) 神経症状

PSPでは一般に大脳に較べて皮質下神経核の方が強く冒されるので特徴的な神経症状が現れる。初発症状は易転倒性や歩行障害が多い。パーキンソン病と較べてもはるかに転倒しやすい。これは姿勢反射障害により姿勢の保持が不安定となることに加えて、前頭葉性認知機能障害により危険に対する注意力や自己や周囲への洞察力が低下しているためでもある。前方よりも後方に倒れ易く転倒時に上肢による防御反応が乏しいために顔面や頭部に外傷を負うことも多い。車椅子やベットから転落することもある。前頭葉

性の無動・無言のために普段は無動で車椅子を使用しているにもかかわらずスイッチが入ると突発的に立ち上がり転倒することがある（ロケットサイン）。歩行は開脚した不安定な歩行、すくみ足歩行や加速歩行がみられる。初発症状としてこのような易転倒性や歩行障害について動作緩慢、構音障害、これより少ないが精神症状、眼球運動麻痺で始まることもある。注視麻痺（核上性眼球運動麻痺）は最もよく知られている症状であるが初期にはみられないことが多い。垂直方向、とくに下方の注視麻痺が最初に起こり、次いで上方視が制限される。進行すると水平方向も障害され随意的な眼球運動はみられなくなる。パーキンソニズムは振戦を伴うことは少なく無動、筋強剛が目立ち、四肢よりも頸部や体幹に強く現れる（体軸性固縮）。初期には四肢の筋トーンスはむしろ低下していることがある。末期になって頸部、体幹の固縮が高度に及ぶ場合でも四肢の固縮は軽度であることが多い。動作は緩慢で瞬目の少ない凝視したような表情を示すようになる。末期になると首が後屈して強直する症状（項部ジストニア）がみられ、パーキンソン病で前屈姿勢となるのと対照的である。パーキンソン病に較べてPSPのパーキンソニズムはレボドーパの効果が乏しい。

構音障害や嚥下障害（仮性球麻痺症状）もよくみられ、80～100%の高率で出現する。構音障害は初期から現れることが多く、発話不明瞭であることのほかに小声、吃音、爆発性、早口などがみられる。嚥下障害は末期に出現することが多い。

b) 精神症状

神経症状とならんで精神症状が出現する。時には精神症状が先行することもある。PSPの精神症状は多彩で、病期によっても現れる症状が異なる。なかでも感情障害と幻覚・妄想状態が現れやすい。感情障害としては抑うつ状態が病初期に比較的によくみられるが、強い抑うつ感情や罪業感に乏しく、意欲低下や自発性の減退が現れやすい。幻覚・妄想は経過中にしばしば現れ、稀には幻覚・妄想で発病することもある。幻覚は器質性の色彩が強く、幻視であったり、せん妄状態に伴う幻聴であったりする。妄想は被害的な内容が多い。人格水準も低下するので、嫉妬妄想や性的な異常行動を示すことがある。幻覚・妄想に支配されて精神運動興奮などの言動の異常を示すことがある。これらは一過性であることが多く、統合失調症の幻覚・妄想のように確個として体系化し長く続くことはない。せん妄状態は神経症状の顕在化した時期に現れることが多い。神経症状が進んだ時期になると挿間性の混迷状態がしばしば観察されるようになる。この挿間性の昏迷状態は病期が進むと無動・無言様状態に移行してゆく。この他、睡眠障害として総睡眠時間が短くなり、除波睡眠、睡眠紡錘波の減少が知られている。

人格変化と認知症状はほぼ必発である。人格変化は病初期には、何か人が変わってきたというような印象をもたれることが多い。やがて、物事に対する視野が狭くなり、人の

言うことを聞き入れようとしない、自己中心的な行動をする、興奮しやすく、怒りっぽくなる、あるいは、子供っぽくなる、内容のない上機嫌（多幸）などが現れる。進行すると意欲が低下し、周囲に対して無関心となり、物事に対する興味を失って無感動でぼんやりとした生活を送るようになる。このような人格変化、人格の退行に平行して特異な認知症状が現れる。

PSP の認知症のタイプは従来から皮質下性認知症であるとされ、大脳皮質性の認知症とは異なり見当識障害や記憶力障害は軽く、高次機能は比較的保たれているが、それを活性化し、有効に利用する能力に問題があるタイプの認知症（皮質下性認知症）ということである。このような皮質下性認知症の特徴は前頭葉症状と類似しており、病理学的にも PSP ではタウ異常構造物とグリーシスが前頭葉に広がっている。さらに PSP では、神経心理学的な検査で注意力の低下、言葉の流暢さの障害、抽象思考や理解の障害、把握反射、視覚性探索反応（目の前のものを掴む）、模倣行動（指示されていないのに目の前の動作をまねる）などの前頭葉徴候が高頻度に出現する。これらから今日では PSP の認知症は前頭葉性の認知症として捉えられており、FTLD に分類されている。

以上のような臨床特徴を踏まえていくつかの臨床診断基準が知られているが、多くの非定型的 PSP が存在することからいずれも感度は低い。

III. 定型的 PSP (PSP-RS) の神経病理所見

a) 変性領域について

PSP の病変領域には神経細胞の変性・脱落、組織の粗しょう化、グリオシスの変性の基本的な病理所見が種々の程度に認められる。

定型的 PSP の主要な病変領域は皮質下神経核と総称される神経核にあり、大脳基底核から脳幹にかけて病変が分布している。系統的には黒質および淡蒼球-ルイ体（視床下核）系が最も強く冒され、さらに小脳歯状核-赤核系が冒されるが、病変領域はこれらの系を越えてさらに広がっている。変性が強い視床下核、淡蒼球内節は褐色に萎縮し、黒質は脱色し萎縮している。さらに上丘を含む中脳被蓋、小脳歯状核、次いで、視床、淡蒼球外節、線条体、脳幹被蓋、中脳水道周囲灰白質、動眼神経核、中脳網様体、赤核、青斑核、橋核、下オリーブ核にも病変が広がる（図 1）。小脳歯状核の神経細胞にはグルモース変性を認める。上小脳脚は萎縮性で、小脳皮質のプルキンエ細胞が軽度脱落する。このように皮質下の病変分布は CBD のそれよりもはるかに広範である。

大脳皮質は前頭葉田蓋部が病変領域であるが、通常は萎縮は目立たず、HE 染色標本で検鏡しても明らかな変性所見がないことが多い。しかしながら上・中前頭回に軽度のグリオシスと後述する異常リン酸化タウ蓄積グリアが分布している。

臨床診断の補助となる画像(CT, MRI)では、矢状断でハミングバードサイン(図2-A)が中期以降にみられる。これは橋・中脳被蓋部が萎縮するのに対して、橋底部が保たれるために萎縮した中脳被蓋部の吻側があたかもハチドリの嘴のようにみえる所見である。赤核レベルの水平断で四丘体槽の拡大が認められ(図2-B)、第III脳室の開大は比較的早期に見られる。側脳室の拡大がないのに第III脳室の拡大がある場合は診断の有力な根拠となる。SPECTやPETの機能画像でも比較的早期から前頭葉の血流低下がある。

b) タウ陽性異常構造物の細胞病理と生化学分析

PSPに出現するタウ陽性異常構造物として、神経細胞に神経原線維変化(NFT)とpretangle、アストロサイトにtufted astrocyte、オリゴデンドログリアの細胞体とその突起にcoiled bodyとargyrophilic threadがみられる。いずれもタウ免疫染色とガリアス染色でよく検出される。以下の特徴がある。

1) NFTの分布は皮質下神経核を中心に病変領域神経核にglobose typeのNFTが出現することである(図3-A, D)。Pretangleの出現はCBDほど目立たない。

2) tufted astrocyteはアストロサイトの突起の近位部がタウ陽性を示すもので(図3-B)、出現分布は前頭葉の上・中前頭回の前中心回、前運動領域と線条体に多く出現し、皮質下神経核に優位に出現するNFTの分布といささか異なっている(図3-D)。Tufted astrocyteはPSP脳に特異的と言ってよく病理診断学的な意義が高い。但し、偶発的のごく少数のtufted astrocyteは他疾患にも出現することがある。

3) オリゴデンドログリア由来のcoiled bodyや、その末梢部のargyrophilic thread(図3-C)は病変領域に広く出現し、明らかな変性領域を越えて分布する。

PSPに出現するニューロンとグリアの異常なタウ陽性構造物は免疫組織化学的にはCBDと同じく4リピート型タウである。生化学分析ではタウの不溶性画分においてPSPとCBDは64kDaと69kDaの共通する主要バンドを示すが、C末断片の分析ではPSPが33kDaであるのに対して、CBDは37kDaを示す。興味深いことにtufted astrocyteとastrocytic plaqueが共存する稀な症例のC末断片では33kDaと37kDaのバンドが共存していた。このことはCBDとPSPが生化学的にも近縁疾患であることを示すとともに、C末断片の相違がPSPとCBDのアストロサイトの封入体の形態的相違、さらには両疾患の病理像の相違に反映している可能性を示唆している。

III. 非定型PSPの特徴

PSPの亜型として定型的PSP(PSP-RS)と変性領域(タウ病変の分布など)が異なるいくつかの非定型的PSPが報告されている。各タイプの頻度は、PSP-RSが約50~60%、PSP-P

が約 30%とされる。その他の非定型 PSP は少数で、PSP-FTD が 4%、PSP-CBD が 3%程度と報告されている。

a) 大脳皮質優位群

PSP-RS よりも大脳病変が強調されるタイプとして、PSP-FTD、PSP-PNFA、PSP-CBD、PSP-PLS が報告されている。

i) PSP-FTD (PSP-with frontotemporal dementia)

病初期に行動異常や認知機能障害が目立ち、前頭側頭型認知症 (FTD) と診断される PSP 症例があるが、進行すると PSP-RS と同じ症状を呈するに至る。PSP-FTD では PSP-RS と較べて皮質下神経核の病変は同じ程度であるが前頭葉のタウ病変が高度と報告されている。

ii) PSP-CBS (PSP-corticobasal syndrome)

病初期に CBD に特徴的とされる左右差のある失行、皮質感覚障害、他人の手徴候、ジストニアとパーキンソニズムなどを示し、進行すると PSP-RS を呈する症例で、大脳皮質の病変は中前頭回～下頭頂小葉に強く、皮質下では脳幹、小脳歯状核に軽～中等度の病変を示すと報告されている。

iii) PSP-PNFA (PSP-progressive non-fluent aphasia)

非流暢性失語は失構音 (アナルトリー) と喚語困難の二つ要素で構成されるが、多数の PNFA 例を分析した報告では失構音のみの場合は PSP、失構音に喚語困難を伴う場合は CBD であることが多いという。PSP-PNFA では早期に失構音が現れる。大脳病変は左下前頭回を中心に前頭・側頭・頭頂に広がる一方で、皮質下神経核、脳幹の病変が軽く、PSP-RS に特徴的な症状に乏しい。

iv) PSP-PLS (PSP-with primary lateral sclerosis)

上位運動ニューロン障害の症状 (下肢の痙性麻痺、深部腱反射亢進、バビンスキー反射陽性など) が PLS と異なり左右非対称に出現する。早期に著明なパーキンソニズムを示すことが多い。病理特徴は皮質運動野を含む皮質脊髄路の変性であり、下位運動ニューロンは保たれる。

b) 皮質下優位群

定型的PSPよりも大脳皮質病変が軽く、皮質下神経核病変が強調されるタイプにはPSP-P、PSP-PAGF、PSP-Cが知られている。

i) PSP-P (PSP-parkinsonism)

初期は非対称のパーキンソニズムと動作緩慢で始まり、四肢に振戦と筋強剛を伴う。初期には転倒、眼球注視麻痺、認知機能障害は伴わない。発症後約 2 年間はパーキンソニ

ズムが主体であるが、進行すると PSP-RS の症状を呈するようになる。レボドーパに対する反応は比較的によいが経過とともに反応が悪くなる。PSP-RS よりも経過は緩徐で罹病期間が長い。大脳皮質病変に乏しく、黒質と視床下核に比較的限局した変性を示す。

ii) PSP-PAGF (PSP-pure akinesia with gait freezing)

無動、歩行時のすくみ足が顕著で、発語の障害、書字開始の遅れ、小字症を示すことがある。振戦、筋強剛を欠く純粋アキネジアを示す。末期になると PSP-RS の症状が出現する。PSP-RS よりも罹病期間が長い。レボドーパに対する反応は乏しい。PSP-P と同じく大脳皮質病変に乏しく、淡蒼球、視床下核、黒質に比較的限局した変性を示す。

iii) PSP-C (PSP with cerebellar ataxia)

病初期に小脳性の歩行失調や構語障害を呈するが進行とともに PSP-RS の主要症状が出現するタイプで、オリブ核、橋核、小脳歯状核の病変が目立つと報告されている。

IV. その他

神経病理診断基準として NINDS diagnostic criteria ほかの診断基準が知られている。概要をまとめると、

- ・神経細胞脱落について：NFT を伴う神経細胞脱落が皮質下神経核と脳幹神経核および小脳歯状核にある。
- ・NFT について：光顕下で淡蒼球、視床下核、黒質あるいは橋核の 3 領域で NFT と neuropil thread の密度が高い。これに加えて線条体、動顔神経複合体、延髄、歯状核のうちの 3 カ所で軽～高度の NFT と neuropil thread が出現する。
- ・tufted astrocyte について：上記の病変領域で異常リン酸化タウの病的蓄積を伴い、疾患特異性がある tufted astrocyte が出現する。
- ・除外診断として、著しいレビー小体、glial cytoplasmic inclusion、ピック小体の出現、多発性の梗塞巣、異常プリオンの検出やアルツハイマー病の病理学的変化が挙げられている。

除外診断から分かるように、PSP と誤診される可能性がある疾患として、レビー小体病、多系統萎縮症、CBD やピック病を含む FTLD に属する疾患、脳血管障害、アルツハイマー病が挙げられ、この他、プリオン病、傍腫瘍性神経症候群ほかでの報告がある。

図 1

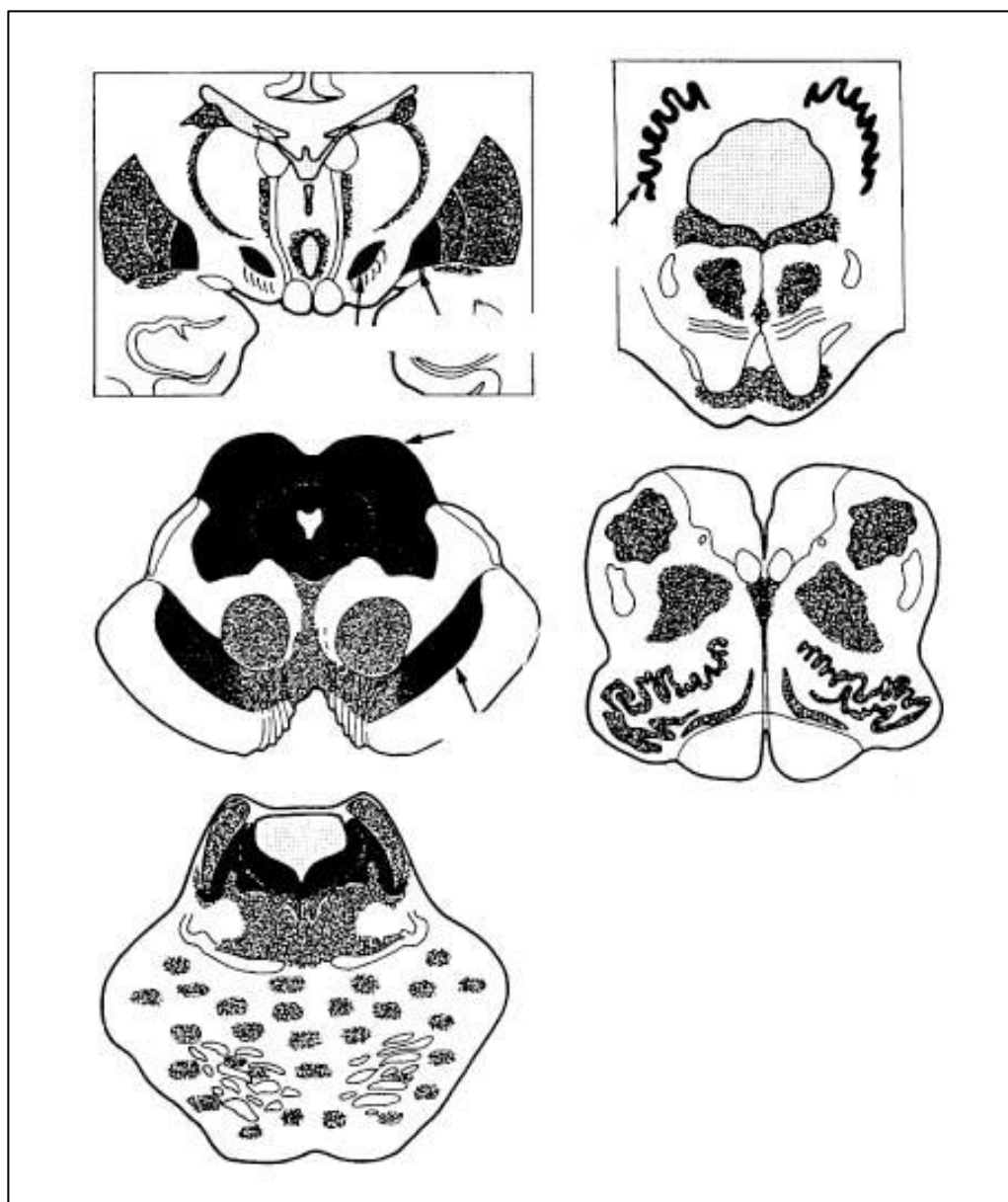


図 1 : 進行性核上性麻痺 (PSP) の主要な病変部位 (Steele ら. 1964 による) .

図 2

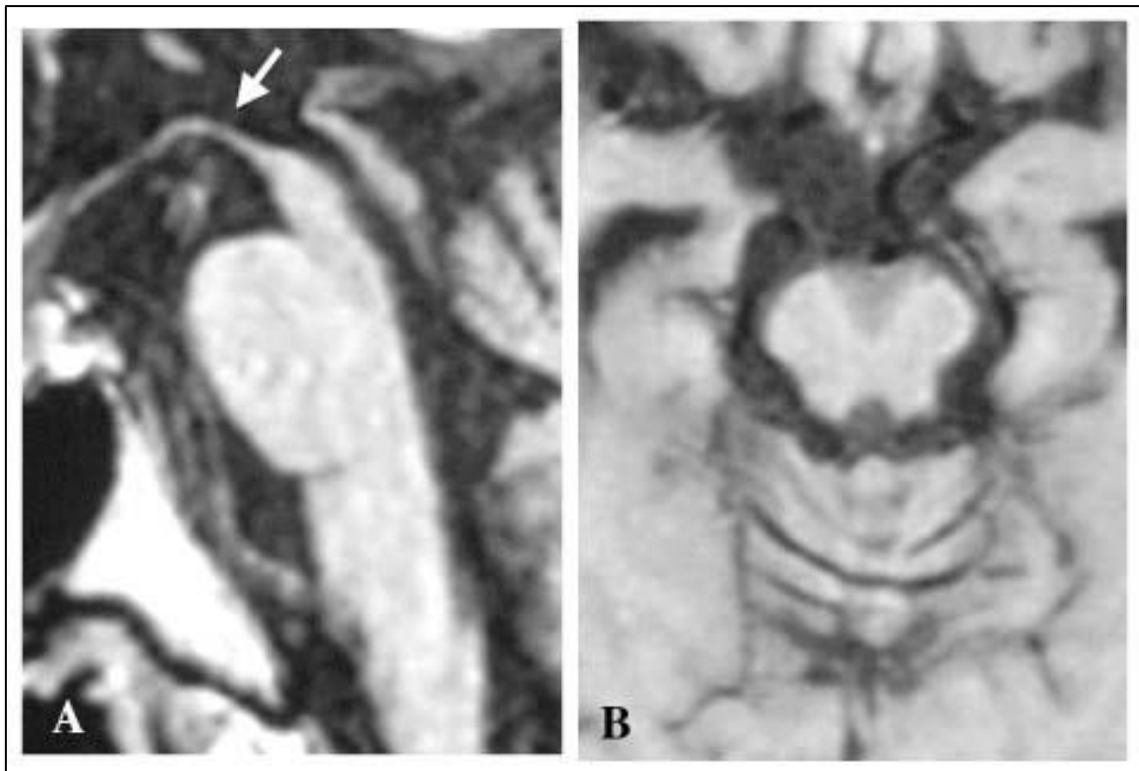


図 2 : 進行性核上性麻痺の MRI (核磁気共鳴画像) 所見.
A: 中脳被蓋部吻側の「ハチドリの嘴」兆候. B: 中脳被蓋部の萎縮による四丘体槽の拡大.

図 3

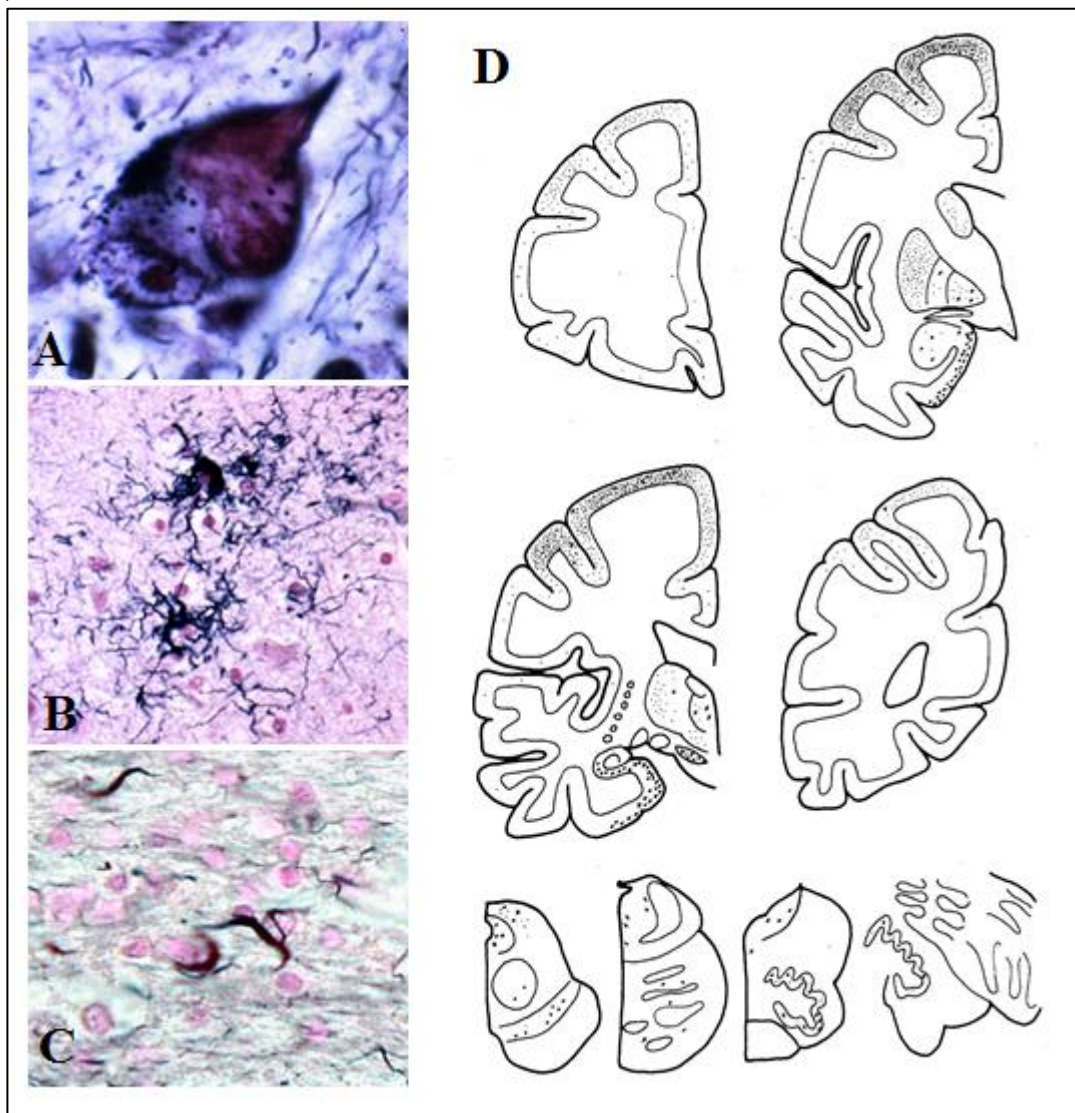


図 3 : PSP の細胞病理所見. A: globose type の神経原線維変化. B: tufted astrocyte. C: coiled body と argyrophilic thread. E: 定型型 PSP での tufted astrocyte と NFT の分布 (・ 1 tufted astrocyte, × 1 NFT, 3 症例の平均) .