

特集 1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

進行性核上性麻痺

総説 ▶

豊島 至

Itaru Toyoshima

要旨 進行性核上性麻痺 PSP はパーキンソン症候群の1つで、転倒しやすさと垂直性注視麻痺を特徴とする。嚥下障害、ディサースリアも比較的早期に発症。画像診断では中脳・脳幹被蓋部の萎縮に注目する。本態はタウタンパク質の異常凝集で、房状アストロサイト、グロボース型神経原線維変化が病理組織で見られることを確定診断根拠とする。剖検例をもとに臨床診断の確度が国際運動障害会議で検討され、MDS-PSP criteria として発表された。複雑な構成であるが今後の臨床治験の標準となるであろう。鑑別診断としては大脳基底核変性症が挙げられる。凝集タウタンパク質が幾分異なる。PSP の治療薬が開発中で期待される。

キーワード ▶ パーキンソン症候群、タウタンパク質、房状アストロサイト、Richardson 症候群、原発性進行性失語

I. はじめに

II. 進行性核上性麻痺の歴史

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) はパーキンソン症候群の1つとして代表的であり、パーキンソン病との鑑別が日常臨床に必要な疾患である。症候の特徴の1つとして転倒しやすさが目立つ。パーキンソン症状としての姿勢反射障害の現れで、このほか固縮、無動は比較的左右対称性にあること、安静時振戦は少ないことがパーキンソン病との違いである。PSP の名称の由来は眼球運動障害で、これが核上性障害であることが特徴である。垂直性、特に下方視障害から始まり、眼球運動障害の明瞭な病型が PSP の主群である。一般にレボドパには反応しないが、パーキンソン病と同様に振戦も見られてレボドパに反応する病型も存在する。

病理形態では脳幹と大脳基底核の萎縮を特徴とする。脳幹では上丘、被蓋部と黒質に強く、基底核では淡蒼球と視床下核に強い。また、小脳歯状核、大脳皮質にも病変が見られる。組織学的には微小管関連タンパク質タウ (microtubule associated protein tau : MAPT, タウタンパク質ともいう) の異常凝集が見られ、房状アストロサイト、グロボース型神経原線維変化などになり、これらの病理形態が確定診断になる。また、凝集体を分析すると、4リピート (4R) タウタンパク質からなることが示され、これも診断確定の根拠になる。遺伝性は示さず、孤発性を PSP とする。MAPT 変異は PSP 病理を示すが FTDP-17 と別称する。

PSP の疾患概念を確立したのは 1964 年の Steele らの論文である¹⁾。これに至る事情について Steele が詳しく記載している²⁾。

1955 年にトロント大学の神経内科医 J. Clifford Richardson のもとに 52 歳の友人が訪ねたことから始まる。はじめ、不器用になったこと、ものが見にくいこと、軽度の物忘れが生じたことを訴えた。それに次ぐ 4 年のうちに、核上性眼球運動麻痺、特に垂直性注視障害、偽性球麻痺、ディサースリア、頸部のジストニア性強剛、軽度の認知症を次々に生じた。ついで、3 人の退役軍人が同様の症状を示したのを見て、Richardson は新たな疾患であることを確信した。John C. Steele は 1961 年にトロント大学を卒業し、レジデントとして調査に加えられた。また、Jerzy Olszewski はすでに高名な病理学者として Banting 研究所にあって指導に当たった。

Richardson と Steele は 8 人の同病者を集めて臨床症状を解析し、Olszewski の指導の下に Steele が 7 例の剖検例のうち 4 例で詳細な病変分布を検討した。その結果を Richardson は 1963 年 6 月に米国神経学会で発表し、Olszewski は同年の神経病理学会で病変分布について発表した。そして 1964 年の論文に結実することになるが、27 頁にわたり 18 図 2 表の詳細な報告である。これ以前にも PSP と思われる報告はあるが (図 1-A)、PSP という呼称とともに疾患概念確立の論文である。本症はこの論文によって Steele-Richardson-Olszewski 症候群とよばれること

国立病院機構あきた病院脳神経内科

[連絡先] 豊島 至 : 国立病院機構あきた病院脳神経内科 (〒018-1393 秋田県由利本荘市岩城内道川字井戸ノ沢 84-40)

TEL : 0184-73-2002 FAX : 0184-73-2370 E-mail : toyoshima.itaru.qk@mail.hosp.go.jp

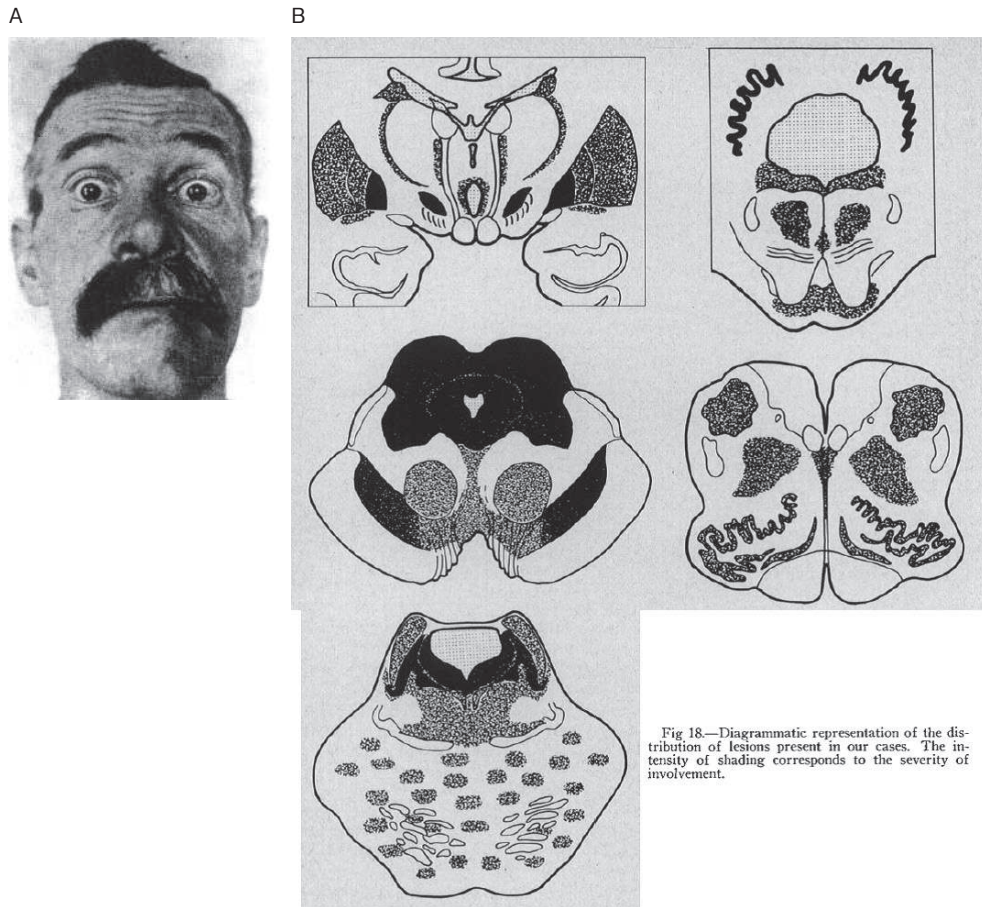


Fig 18.—Diagrammatic representation of the distribution of lesions present in our cases. The intensity of shading corresponds to the severity of involvement.

図1 A: Steeleらの報告以前の症例。上方視で眼瞼は後退するが眼球は上転しない。PSPに典型的な垂直性眼球運動障害を示している。(Spiller1905, 文献2)による)
B: 病変分布の模式図(文献1図18)。色調の濃いほど共通所見であることを示す。

もあったが、その後、Steeleは繰り返しRichardsonのプライオリティを述べている²⁾。

病変分布については、図1-Bに示す模式図が有名で、現在でもおおむね正しい¹⁾。神経原線維変化 neurofibrillary tangle (NFT: グロボース型>火焰型)、神経細胞脱落、顆粒空胞変性、グリオーシスに分けて検討した後で、総合評価としての図示である。脳幹諸核病変の記載が詳しいが、Olszewskiのヒト脳幹図譜により同定できる³⁾。病変の特に強い部位は、淡蒼球内節、視床下核、上丘、中脳水道周囲灰白質、楔状核、楔状下核、滑車神経上核、黒質緻密部外側部、青斑核、結合腕傍核、橋中心灰白質、小脳歯状核、である。楔状核、楔状下核は中脳水道周囲灰白質の外側に広がる小型細胞からなる核で、脳幹図譜改訂版では中脳網様体と呼ばれている。

次に目立つのが、尾状核、被殻、淡蒼球外節、第三脳室周囲、赤核、黒質内側部、動眼神経副核、滑車・外転神経核、上小脳脚、大細胞核・吻側/尾側中心橋核・上中心核(=いずれも橋網様体の一部)、前庭神経諸核、橋核、淡明縫線核(=大縫線核)、延髄外側核(=延髄網様核群)、下オリーブ核、外側楔状束核(=副楔状束核)、である。脳神

経の他の諸核は障害されない。脊髄にも異常はない。プルキンエ細胞は軽度脱落しトルペードもみられる。線条体では大型細胞が選択的に脱落する。大脳皮質、海馬はわずかの異常を見るのみである。大脳白質は軽度に障害される。視床は内側髄板内核などに少しNFTが見られる。マイネルト基底核には多数のNFTが見られる。カハール間質核、内側縦束吻側間質核は病変部位に含まれることが予想されるが記載がない。脚橋被蓋核PPNは病変範囲には入っていない。房状アストロサイトという概念は当時はまだない。

Ⅲ. 進行性核上性麻痺の病型と MDS-PSP criteria

PSPは病理組織学的にグロボース型NFTと房状アストロサイトの検出により確定診断されるが、病理所見側から見ると、当初のRichardsonらが見た臨床所見以外にもさまざまな臨床病型を呈しうることが明らかになってきた⁴⁾。典型的なPSP-RS(Richardson症候群: 垂直性眼球運動障害、転倒、レボドパ無反応)の症候については1994年のNINDS-SPSP診断基準で示された⁵⁾。その後、PSP-CBS(大脳皮質基底核症候群: 左右非対称な四肢失行、固縮-ジ

表1 MDS-PSP criteria : 診断確度と臨床症状(文献7)より作成 : 配置を変更)

診断確度	病型略称(注2)	中心症状とそのレベル(注3)			
Definite PSP	def PSP	(神経病理診断 : いずれの症状もとりうる)			
Probable PSP	prob PSP-RS	O1/O2	+ P1/P2		
	prob PSP-PGF	O1/O2	+ A1		
	prob PSP-P	O1/O2	+ A2/A3		
	prob PSP-F	O1/O2	+ C2		
Possible PSP	poss PSP-OM	O1			
	poss PSP-RS	O2	+ P3		
	poss PSP-PGF		A1		
	poss PSP-SL	O1/O2	+ C1		
	poss PSP-CBS	O1/O2	+ C3		
Suggestive of PSP	so PSP-OM	O2/O3			
	so PSP-PI		P1/P2		
	so PSP-RS	O3	+ P2/P3		
	so PSP-P		A2/A3		
			+O3/P1/P2/C1/C2/CC1/CC2/CC3/CC4		
	so PSP-SL		C1		
	so PSP-F		C2 + O3/P3		
so PSP-CBS		C3			

注1 / : あるいは,

注2 PSP-RS : Richardson 症候群, PSP-PGF : 進行性すくみ足型 PSP, PSP-P : パーキンソン病型 PSP, PSP-F : 前頭葉症候型 PSP, PSP-OM : 眼球運動障害型 PSP, PSP-SL : 言語障害/失語型 PSP, PSP-CBS : CBS 型 PSP, PSP-PI : 姿勢保持障害型 PSP

注3 中心症状とそのレベル

確度	眼球運動障害	姿勢保持困難	無動	認知障害
L1	O1 核上性の垂直性注視麻痺	P1 繰り返す予期せぬ転倒 : 3 年以内	A1 進行性すくみ足 : 3年以内	C1 言語障害 : 非流暢性・失文 法性原発性進行性失語 (naPPA), 進行性発語失行 (AOS)
L2	O2 垂直性衝動性眼球運動の速 度低下	P2 pull-test で転倒傾向 : 3年 以内	A2 パーキンソン症状 : 無動 - 固縮, 体幹優位, レボドパ 抵抗性	C2 前頭葉性の認知/行動症状
L3	O3 頻回の macro square wave jerk か “開眼失行”	P3 pull-test で 2 歩以上の後 退 : 3年以内	A3 パーキンソン症状 : 振戦, 非対称性, レボドパ反応性	C3 大脳皮質基底核症候群 : 口 舌/失行, 皮質感覚障害, 他 人の肢症候のうち1つと四 肢固縮, 四肢無動, 四肢ミ オクローヌスのうち1つ

注4 補足所見

CC1	レボドパ抵抗性	IF1	中脳優位の萎縮/代謝低下 (MRI, FDG-PET などによる)
CC2	無動で痙性構音障害	IF2	線条体ドパミン作動性節後性変性 (IBZM-SPECT, DMFP-PET などによる)
CC3	嚥下困難		
CC4	羞明		

ストニア), PSP-P (パーキンソン症候群 : 振戦, レボドパ反応有), PSP-bvFTD (行動異常型前頭側頭型認知症群 : 行動性格変化), PSP-PAGF (進行性無動/すくみ歩行群 : 無動, すくみ足, 小字症), PSP-C (小脳性運動失調群), PSP-AOS (発語失行群 : 発語失行, 失語 +/-) などが, 診断基準も含めて提唱された⁴⁾. PSP の剖検例では臨床診断

の合致例は 60% にすぎなかったという⁶⁾.

さらに 2017 年に系統的な剖検症例の集積により, より構造的な診断基準が国際運動障害学会 MDS により示され, MDS-PSP criteria と称されることになった⁷⁾. 概要を表1に示す. 病型が 8 個設けられ, それらが probable, possible, suggestive of に配置された. このうち PSP-OM は

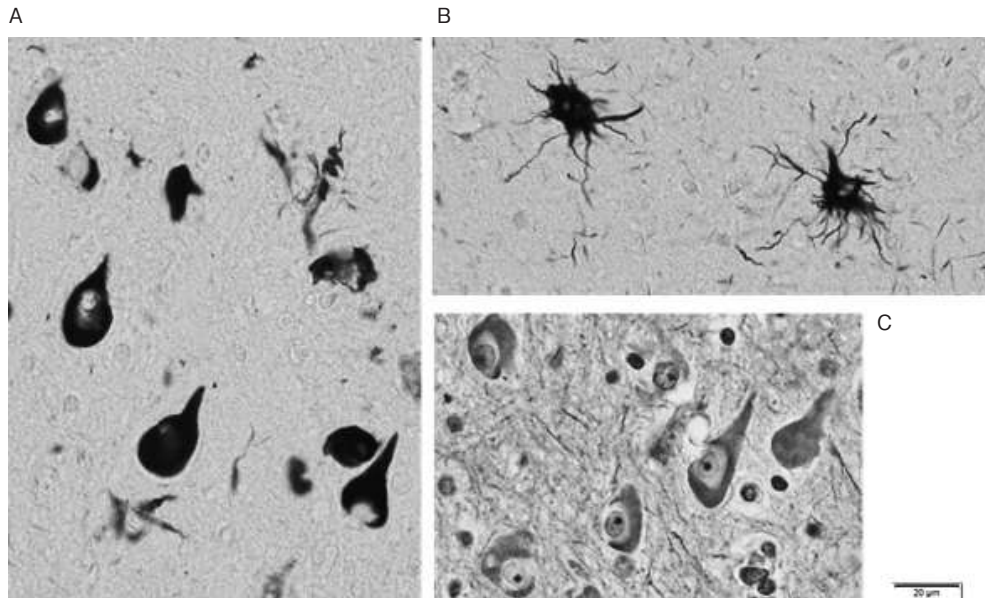


図2 A, C : グロボース型神経原線維変化 globose NFT, B : 房状アストロサイト tufted astrocyte. A, B : Gallyas 銀染色, C : Bodian 銀染色. いずれも海馬. (自験例)

PSP-RSの軽症形, PSP-PIはPSP-PGFの軽症形で, 実質6個である. リサーチレベルとしては特異度が求められる. 疫学, ケアとしては感度も重要である. 早期介入には感度が重要であるが, 特異度がいずれ問題で臨床症状のみではなく新たなバイオマーカーが求められる.

IV. 進行性核上性麻痺の病理

PSPの病変分布はSteeleらの論文でほぼつきる¹⁾(図1-B). 淡蒼球, 視床下核, 黒質, 上丘, 中脳・橋被蓋部, 小脳歯状核に強い. 延髄病変は強調されない. 大脳皮質は一般に軽度であるが, 皮質下白質にやや目立つ.

PSPの診断根拠となるのはマイクロ病理である⁸⁾. ニューロンの病変であるグロボース型神経原線維変化 globose type NFTと, グリア病変である房状アストロサイト tufted astrocyteが, Gallyas 銀染色あるいは抗タウタンパク質免疫染色で検出されることを必須条件とする(図2). タウタンパク質の異常凝集が本態ということになる.

グロボース型 NFTは脳幹諸核, マイネルト核で見られるが, 他の部位では火焰型 NFTも見られる. また, 多くのニューロンでびまん性あるいは顆粒状のタウタンパク質陽性所見が神経細胞質内にみられ, これはプレタングルと呼ばれる. 房状アストロサイトは, 密にパックされたタウタンパク質線維から成り, 放射状で中心部が太い. 中心前回, 線条体, 上丘に特に多く, 視床, 視床下核, 赤核にも多い. 出現の程度は反応性グリアの多寡とは相関せず, グリア変性過程と考えられる.

このほか, 神経細胞とオリゴデンドログリアの突起に短

い捻転したスレッド (thread) と, オリゴデンドログリア内にコイル体 (coiled body) がみられる. これらはPSPに特異的ではない. 神経細胞脱落とグリオーシスはNFTの見られる部位に多い. 視床下核と黒質に最も強く淡蒼球がそれに次ぐ. 尾状核, 被殻, 側坐核では選択的な大型ニューロンの脱落がみられるがグリオーシスは軽い. 黒質では腹側外側部での変性が強い⁸⁾.

PSP病理の広がりから, 吉田らは70例のPSP剖検例の病変分布を3群に分けた^{9,10)}. Richardson 典型が73%, 淡蒼球, 視床下核, 黒質限局型が18%, 左右差のある大脳皮質型が9%であった. Richardson 典型のなかに歯状核, 橋核変性の強いPSP-Cが16%あり, これは, 欧米には見られない型であるとした(図3). 第2群はPSP-PGF, PSP-Pに相当する. 第3群では前頭葉後方領域主体がPSP-CBS, 前頭葉前方領域がPSP-F, シルビウス裂周囲に強い時, 発語失行, 進行性運動失語を呈しPSP-SLとなる^{9,10)}. 吉田らのシリーズにはなくMDS-PSPでも除外されたが, PSP-PLSは中心前回の萎縮が著しい⁸⁾.

V. 進行性核上性麻痺の画像所見

剖検時の肉眼所見に対応して, MRIにおいても中脳萎縮が最も目立つ所見である. 中脳正中矢状断でハチドリサインと称される萎縮像が見られる. 定量化も試みられ(図4), 中脳面積が正常対象で $117.7 \pm 14.7 \text{ mm}^2$, PSPで $56.0 \pm 7.6 \text{ mm}^2$, パーキンソン病 (PD) で $103.0 \pm 7.6 \text{ mm}^2$ で, PSPはPDと明瞭に分けられた¹¹⁾. 中脳萎縮はPSP-RSでは顕著であるが, その他の型, 特にPSP-P, PSP-PGFでは

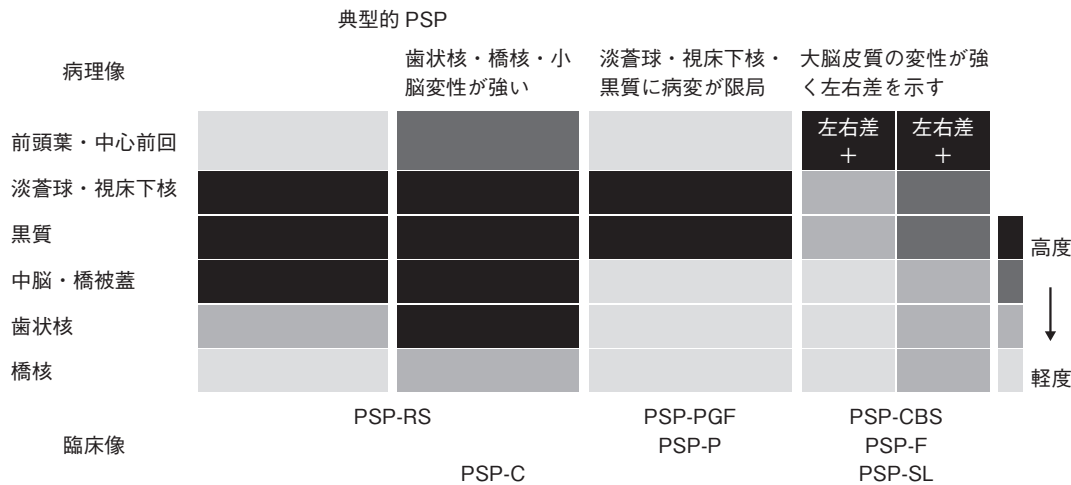


図3 PSPの病理学的分類と臨床像¹⁰⁾

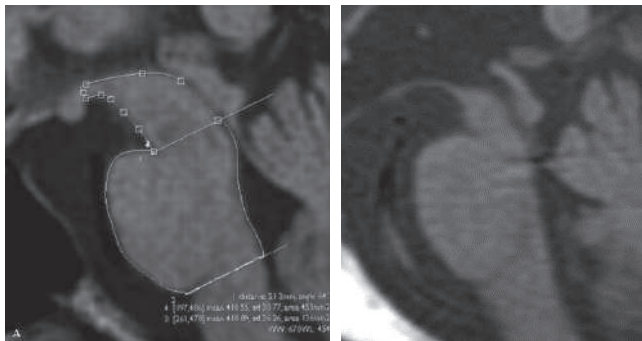


図4 左：MRIT1WI 正中矢状断での中脳領域の計測(正常例¹¹⁾). 中脳背側下端を四丘体下端として計測している。右：PSP 症例(自験例)の同部位。ハチドリサインを示す。

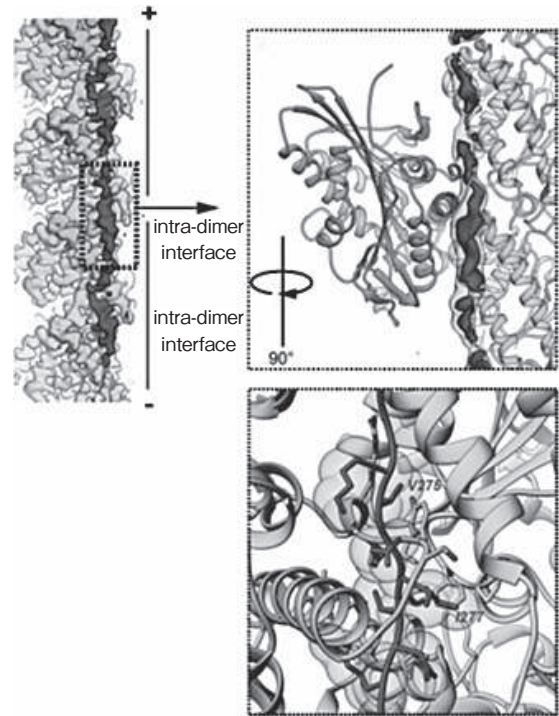


図5 タウタンパク質と微小管の結合。四角でタウタンパク質を示す。右にタウタンパク質とキネシンの結合を示す¹⁷⁾。

軽度にとどまるとされる。横断像でも中脳萎縮が確認される。大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)でも中脳萎縮が見られるので、PSPとの鑑別根拠にならない。中脳萎縮と関連して第三脳室の拡大の計測がある¹²⁾。上小脳脚萎縮も強調される。また、ボクセル計測でCBDと比較しPSPでは前頭葉白質萎縮が強くCBDでは中心溝周辺の皮質萎縮が強いことが示されている¹³⁾。

FDG-PETで異常が見られる。PSPでは前頭葉で取り込みが低下し、一次運動野に及ばない。PDでは後頭葉での低下が目立つ。CBDでは左右差の明らかな中等大の斑状低下が、症状に合致してみられる¹⁴⁾。FDG-PETとfMRIで視床の代謝低下とネットワーク障害が示され、起立障害の責任病巣が視床であると報告された¹⁵⁾。¹²³I-イオフルパンSPECTでドパミントランスポーターを見ると比較的高度な取り込み低下を示す。PDでも低下するので鑑別には有用でない。CBDでも低下する。Tau-PETでタウタンパク質が可視化された¹⁶⁾。¹¹C-PBB3が放射線医学研究所で開発され、改良型では解像度が向上しPSPの病変部位の経時変化が明らかにされようとしている。

VI. 進行性核上性麻痺の生化学： タウタンパク質とその異常

タウタンパク質は微小管関連タンパク質の1つで、微小管に結合し安定化させる¹⁷⁾(図5)。モータータンパク質であるキネシンが結合する部分にもなる。

タウタンパク質の遺伝子はMAPTで17番染色体17q21.31にある。脳のタウタンパク質にはmRNAのスプライス変異による6型があり、N末端の多型によりN0, N1, N2があり、微小管結合部位のR1-4のうちR2のない

表2 サルコシル不溶性分画のトリプシン分解抵抗性タウタンパク質の疾患別解析(文献 19)から作成)

	SDS 電気泳動での分子量	TOF/MS 解析	凝集フラグメント
アルツハイマー病 AD	15k	11596.1, 11526.1	3R 268-406, 4R 299-406
	12k	10513.6, 10443.5	3R 268-395, 4R 299-395
	7k	9330.1, 9330.0	3R 268-385, 4R 299-385
ピック病 PiD	12k	12089.5, 11890.4	3R 243-387, 3R 343-385
大脳皮質基底核変性症 CBD	15k	13758.3	4R 268-395
	13k	12644.8	4R 268-387
	10k	10749.7	4R 243-369
進行性核上性麻痺 PSP	16k	14600.8	4R 260-395
	15k	13758.3, 13567.3	4R 268-395, 4R 243-369

ものを3リピート3R, あるものを4Rと呼称し総計6型となる。最短がN0-3Rで最長がN2-4Rである¹⁸⁾(図6)。

これが、細胞質内に異常に集積し凝集体を作るのがタウオパチーと総称される一群の疾患である。その中で、凝集体が一次的に病因と思われる疾患がアルツハイマー病、PSP、CBD、ピック病である。界面活性剤であるサルコシルに溶けない分画をSDS電気泳動してイムノプロットすることにより、これらを分けることができ、さらにトリプシン分解により鑑別可能となる。これは物質レベルでの確定診断となる¹⁹⁾。それぞれの分画がTOF/MSとタンパク質シーケンサーにより同定された(表2)。

凝集体の原子レベルでの立体構造が近年明らかになった。クライオ電顕像解析による。アルツハイマー病の二重らせん線維(paired helical filament: PHF)と直線状線維(straight filament: SF), ピック病の狭ピック線維(narrow Pick filament: NPF)と広ピック線維(wide Pick filament: WPF), それぞれのコア部分のアミノ酸配列と立体構造が推定されている²⁰⁾。図7にアルツハイマー病の凝集体タウタンパク質の構造を示す。PSP、CBDでの試料での直接解析はまだない。ヘパリン誘導性の凝集体の解析からは既知のものとは異なった構造が推定され²¹⁾、この中にPSPの凝集タウ線維の構造が含まれるものと想定される。コア部分の構造はNMRでも確認された²²⁾。

VII. 進行性核上性麻痺の鑑別診断

1. 大脳皮質基底核変性症/症候群(CBD/CBS)

パーキンソン症候群のすべてが鑑別になるが、2項のみ触れる。

大脳皮質基底核変性症(CBD)は同じ4Rタウオパチーということもあり、きわめて類似する。CBDは名称のとおり、大脳皮質と大脳基底核が障害される神経変性疾患である⁸⁾。進行性の左右非対称な固縮、失行が主症状で、これ

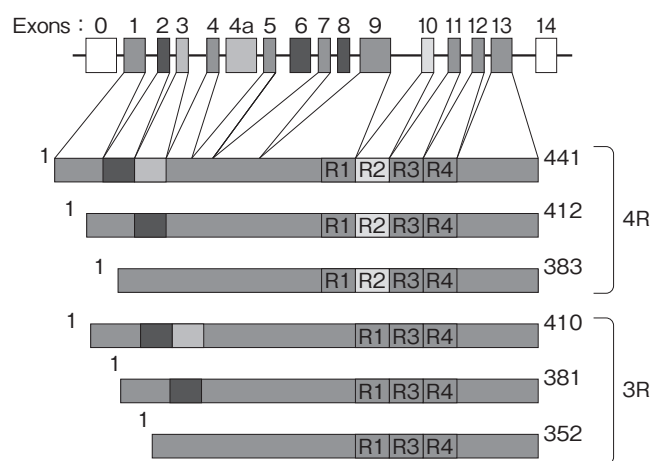


図6 タウタンパク質遺伝子 MAPT の構造 スプライス変異による多型を示す¹⁸⁾。

に、皮質性感覚障害、他人の肢現象、ミオクロームス、ジストニアなどを伴う。病変としては、大脳皮質ではシルベウス裂周辺に顕著で左右差があり、大脳基底核では淡蒼球、視床下核、黒質に強く、病変範囲はPSPと共通する。診断根拠となるのは病理組織所見で、4Rタウタンパク質がアストロサイト斑(astrocytic plaque)として検出されることにあり、神経細胞病変としてはバルーンニューロンが見られる⁸⁾。

臨床症状と病理所見の乖離が著しいため、病理診断をCBD、臨床診断を大脳皮質基底核症候群(CBS)と呼ぶことが提唱され²³⁾、CBSの臨床診断基準としてはこれまで改訂ケンブリッジ基準が広く用いられてきた²⁴⁾。それまでの3基準を比較し、言語障害を強調した基準である。これに対し病理所見を根拠としてCBDとしてArmstrong基準が新たに発表された²⁵⁾。この比較を図8に示す。後者でのCBSの定義が前者と異なっていることに注意が必要である。また、これがPSPでのCBSの名称に踏襲されている。つまり、CBSの改訂Cambridge基準の大項目である発語障

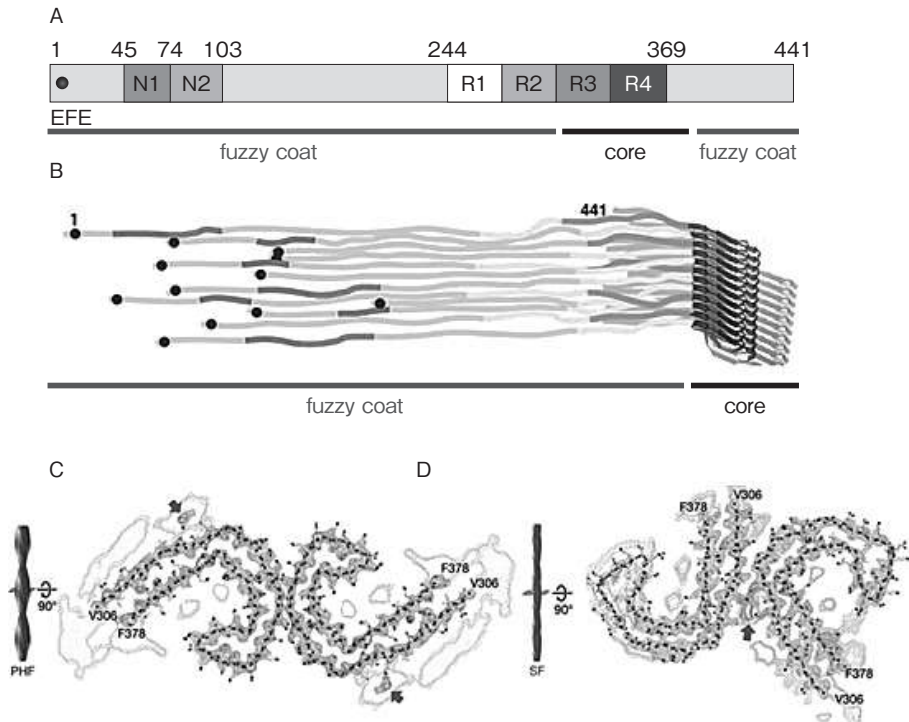


図7 タウタンパク質の一次構造(A)とアルツハイマー病の凝集タウタンパク質の立体構造(B). 二重らせん線維 PHF (C)と直線状線維 SF (D)のコア部分のアミノ酸配列²⁰⁾.

CBS : 改訂 Cambridge 診断基準	CBD : Armstrong 診断基準	MDS-PSP 診断基準 (CBD/CBS 関連部分)
必須：緩徐発症・進行性 次のうち2つ(大項目) 1. 無動+固縮 2. 四肢の失行 3. 発語・言語障害 次のうち2つ(小項目) 1. 局所性/分節性ミオクローヌス 2. 非対称ジストニア 3. 他人の肢現象 4. 皮質性感覚障害/失算 5. 前頭葉性遂行機能障害 6. 視空間障害 / : or, + : and	probable sporadic CBD 1) Probable CBS 2) FBS+(a~f 1つ以上) 3) NAV+(a~f 1つ以上)	poss PSP-CBS 垂直性眼球運動障害 麻痺/サッカード速度低下 CBS : Armstrong possible CBS 基準に同じ
	possible CBD 1) possible CBS 2) FBS 3) NAV 4) PSPS+(b~f 1つ以上)	so PSP-CBS Armstrong 基準の possible CBS 基準のみ
	probable CBS 次のうち2つ(非対称) a. 固縮/無動 b. 四肢ジストニア c. 四肢ミオクローヌス 次のうち2つ(非対称) d. 口舌/四肢失行 e. 皮質性感覚障害 f. 他人の肢現象	prob PSP-F 垂直性眼球運動障害 麻痺/サッカード速度低下 前頭葉症候
	possible CBS a~c の1つと d~f の1つ 対称性も可	so PSP-F 前頭葉症候 サッカード速度低下/軽度の姿勢反射障害
	前頭葉性行動空間症候群 FBS 次のうち2つ g. 遂行機能障害 h. 行動/性格変化 i. 視空間障害	poss PSP-SL 垂直性眼球運動障害 麻痺/サッカード速度低下 原発性進行性失語/原発性発語失行
	原発性進行性失語 NAV	so PSP-SL 原発性進行性失語/原発性発語失行のみ
	PSP 症候群 PSPS	

図8 CBD/CBS 診断基準と関連する MDS-PSP 診断基準(文献7, 24, 25)から作成. 略語は本文参照)

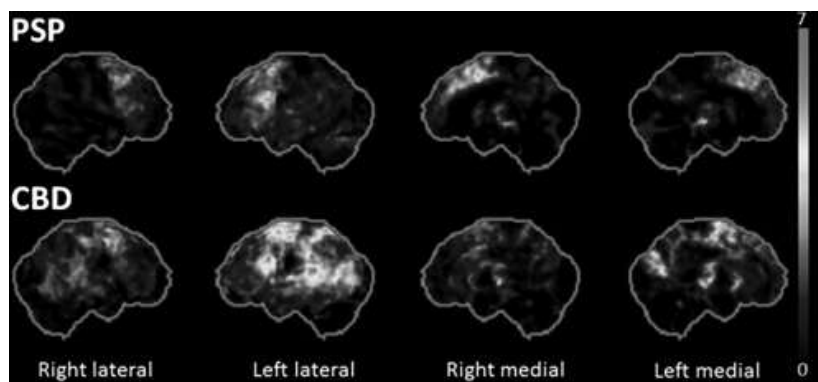


図9 PSPとCBDのFDG-PET所見の比較(正常対照との統計画像¹⁴⁾)
PSPでは前頭葉に散在性に、CBDではシルヴィウス裂周辺に斑状に低下部位が見られる。

害と進行性失語は、CBDとしてのArmstrong基準ではCBSからは独立して非流暢性/失文法型原発性進行性失語(nonfluent/agrammatical variant of primary progressive aphasia: NAV)と呼称されている。また、遂行機能障害、視空間認知障害なども、別の病型である前頭葉性行動空間症候群(frontal behavioral-spatial syndrome: FBS)として設定されているのである。CBDの診断基準に対して、関連する症候を示すMDS-PSPの診断基準を比較して示す(図8)。

CBDとの鑑別に脳血流PETが有用とする報告がある¹⁴⁾(図9)。PSPでは前頭葉に散在性、びまん性に脳血流が低下し、CBDではシルヴィウス裂周辺に斑状に低下部位が見られ鑑別に有用であるとされる。本邦ではFDG-SPECTが汎用されているので同様の所見が期待できる。

2. 原発性進行性失語(PPA)

失語が初発症状で、かつ主症状で、この症状が神経変性疾患によるものを総称して原発性進行性失語(PPA)という。2011年に3種類の診断基準が提唱された²⁶⁾。非流暢性/失文法型(non-fluent/agrammatic variant: naPPA)、意味型(semantic variant: svPPA)、語減少型(logopenic variant: lvPPA)である。svPPAは前頭側頭型認知症(FTD)に、lvPPAはアルツハイマー病を背景病理とすることが多いとされた。それに対し、naPPAはさらに失文法型と発語失行のみのapraxia of speech: AOS(=失講音)とに分けられるようになった²⁷⁾。失文法型はTDP43に関連が深く、FTDが多く、AOSがPSP、CBDの4Rタウオパチーによることが多いことが知られた²⁸⁾。AOS病変部位としているのは中前頭回後端とそれに接する中心前回、また、この部位に相応する帯状溝周辺で、naPPAがBroca野であるとするのと異なった部位である²⁹⁾。言語症状でPSPとCBDの鑑別は不可能である。

VIII. おわりに

PSPについて概説した。本稿では触れなかったが、治療の可能性がでてきたことから最近注目の疾患である。PDで病変分布が神経伝達物質に関連していることに対して治療が行われ、アルツハイマー病でもアセチルコリンに対する治療が主流である。PSPでは神経伝達物質としては黒質病変に対しレボドパが使用されるが限定的である。脳幹病変を中心にタウタンパク質の凝集が見られるこれに対し治療が試みられている。同じくタンパク質凝集の見られるアルツハイマー病においては、種々の抗タンパク質抗体療法の治験が中止となっているが、期待は続いている。PSPにおいてもタンパク質の凝集原因、あるいは誘引、促進因子についてはほとんど知られていないが、凝集体形成メカニズムそのものに対するアプローチも必要であろう。今後の進展に期待される。

PSPと周辺疾患について日本語の成書が最近発行されたので参照してもらいたい³⁰⁾。

文 献

- 1) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J: Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol, 10: 333-359, 1964.
- 2) Steele JC: Historical notes. In Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy. Eds by Tolosa E, Duvoisin R, Cruz-Sanchez FF, Springer-Verlag, Wien, 1994, pp3-14.
- 3) Olszewski J, Baxter D: Cytoarchitecture of the human brain stem. Karger, Basel, 1954. Buttner-Ennever JA, Horn AKE: Olszewski and Baxter's Cytoarchitecture of the Human Brainstem. Revised version, Karger, 2013.
- 4) Josephs KA: Key emerging issues in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. J Neurol,

- 262 : 783-788, 2015.
- 5) Litvan I, Agid Y, Calne D et al : Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) : report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47 : 1-9, 1996.
 - 6) Respondek G, Kurz C, Arzberger T et al : Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord*, 32 : 995-1005, 2017.
 - 7) Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al : Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy : The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord*, 32 : 853-864, 2017.
 - 8) Dickson DW, Hauw J-J, Agid Y, Litvan I : Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration, In *Neurodegeneration the molecular pathology of dementia and movement disorders*, 2nd ed by Dickson DW and Weller RO, Wiley-Blackwell, Oxford 2011, pp135-155.
 - 9) Yoshida M : Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*, 34 : 555-570, 2014.
 - 10) 吉田眞理 : 各論 2 進行性核上性麻痺 c. 病理. 下畑享良編 : 非定型パーキンソンニズム—基礎と臨床. 文光堂, 2019, pp120-127.
 - 11) Oba H, Yagishita A, Terada H, et al : New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 64 : 2050-2055, 2005.
 - 12) Quattrone A, Morelli M, Nigro S, et al : A new MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 54 : 3-8, 2018.
 - 13) Josephs KA, Whitwell JL, Dickson DW, et al : Voxel-based morphometry in autopsy proven PSP and CBD. *Neurobiol Aging*, 29 : 280-289, 2008.
 - 14) Josephs KA : Key emerging issues in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol*, 262 : 783-788, 2015.
 - 15) Zwergal A, la Fougère C, Lorenzl S, et al : Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology*, 77 : 101-109, 2011.
 - 16) Kimura Y, Endo H, Ichise M, et al : A new method to quantify tau pathologies with ¹¹C-PBB3 PET using reference tissue voxels extracted from brain cortical gray matter. *EJNMMI Res*, 6 : 24, 2016, Epub 2016 Mar 12.
 - 17) Kellogg EH, Hejab NMA, Poepsel S, et al : Near-atomic model of microtubule-tau interactions. *Science*, 360 : 1242-1246, 2018.
 - 18) Goedert M, Yamaguchi Y, Mishra SK, et al : Tau Filaments and the Development of Positron Emission Tomography Tracers. *Front Neurol*, 9 : 70, 2018, eCollection 2018.
 - 19) Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, et al : Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau. *Acta Neuropathol*, 131 : 267-280, 2016.
 - 20) Fitzpatrick AWP, Falcon B, He S, et al : Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature*, 547 : 185-190, 2017.
 - 21) Zhang W, Falcon B, Murzin AG, et al : Heparin-induced tau filaments are polymorphic and differ from those in Alzheimer's and Pick's diseases. *Elife*, 8, 2019, eLife.43584.
 - 22) Dregni AJ, Mandala VS, Wu H, Elkins MR, et al : In vitro 0N4R tau fibrils contain a monomorphic β -sheet core enclosed by dynamically heterogeneous fuzzy coat segments. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116 : 16357-16366, 2019.
 - 23) Boeve BF, Lang AE, Litvan I : Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*, 54 (Suppl 5) : S15-19, 2003.
 - 24) Mathew R, Bak TH, Hodges JR : Diagnostic criteria for corticobasal syndrome : a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83 : 405-10, 2012.
 - 25) Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al : Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80 : 496-503, 2013.
 - 26) Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, et al : Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*, 74 : 42-49, 2010.
 - 27) Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al : Characterizing a neurodegenerative syndrome : primary progressive apraxia of speech. *Brain*, 135 : 1522-1536, 2012.
 - 28) Utianski RL, Whitwell JL, Schwarz CG, et al : Tau-PET imaging with [¹⁸F] AV-1451 in primary progressive apraxia of speech. *Cortex*, 99 : 358-374, 2018.
 - 29) Whitwell JL, Duffy JR, Machulda MM : Tracking the development of agrammatic aphasia : A tensor-based morphometry study. *Cortex*, 90 : 138-148, 2017.
 - 30) 下畑享良編 : 非定型パーキンソンニズム—基礎と臨床. 文光堂, 2019