

目的

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) の歴史, 中核症状, 病理, 検査所見, 病因の概略を知る。

疾患概要

PSP はパーキンソニズムを示す疾患群のなかで Parkinson 病に次いで頻度が高い, 基本的には中年以降に発症する孤発性の神経変性疾患である。核上性眼球運動障害, 頸部後屈, 無動, 皮質下認知症を主症状とするが, 近年, 病理学的検討により疾患概念が広がり, さまざまな病型があることが明らかとなった。異常なタウの沈着物が病理学的基盤にあり, これに対する生化学的検討から PSP は 4-repeat tauopathy (4RT) に属することが示されたものの, タウの蓄積の機序や神経細胞脱落に関する要因は明らかではない。現時点では有効な原因療法は開発されておらず, 対症療法にとどまる。

歴史と病型分類

PSP は 1964 年に Steele, Richardson, Olszewski らにより体軸の固縮, 無動, 易転倒性, 認知障害, 垂直方向の核上性眼球運動障害を主徴とし, 病理学的には淡蒼球, 黒質, 視床下核, 眼球運動関連核, 被蓋, 歯状核, 下オリーブ核などに神経原線維変化を認める一疾患単位として報告された¹⁾。PSP の診断基準は Litvan ら²⁾ により 1996 年に国際共同研究として制定され, 信頼性検定がなされ, ①垂直性核上性眼球運動障害, ②易転倒性が診断に有用との見解を示したが³⁾, 診断指針としては十分とはいえなかった。その後, Williams ら³⁾ により神経病理学的に PSP と診断した症例の分析から, PSP は古典型 PSP を示した症例群: Richardson 症候群 (54%) と, 症状に左右差がありレボドパにある程度反応する Parkinson 病類似の臨床像を呈する群: PSP-parkinsonism (PSP-P) (32%) に分類されることが報告された。

さらに, Williams らにより非典型的 PSP (14%) のなかに, すくみ足を伴う純粋無動症 pure akinesia with gait freezing (PAGF) (2007 年)⁴⁾ と, PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS), PSP-progressive non-fluent aphasia (PSP-PNFA) の 2 病型 (2009 年) とが含まれることが報告された⁵⁾ (表 1)。なお, PAGF はわが国の Imai ら⁶⁾ により報告された疾患概念で, Mizusawa ら⁷⁾ により PSP の病理を示すことが報告されている。その後, わが国の研究者および海外から小脳型 PSP-C の報告もあり⁸⁻¹⁰⁾, 現時点では PSP の疾患概念は拡大傾向にあるが, 発症病理の解明により病因は収束されていくことが期待される。なお, 約半数の症例では認知症や人格変化, 感情障害, 記憶障害などの精神症状で発症することも忘れてはならない。

疫学

以前は 10 万人あたり 5 人前後とする報告が多かったが, 高齢者の増加とともに頻度も増え, 最近では 17~20 人程度とする報告もある¹¹⁾。したがって, 10 万人あたり 5~20 人程度がこの病気の頻度と考えられ, 2012 年度の医療受給者証保持者は 8,100 人である。60 歳頃に発症する症例が多く, Williams らによれば, Richardson 症候群は男性に多い傾向があるが, PSP-P では性差はない。多くは孤発性であるが, 遺伝性 PSP もみられる。遺伝性 PSP の多くは常染色体優性遺伝である。発症の危険因子に明らかかなものはないが, 唯一高学歴が弱いリス

クである。また、タウのハプロタイプ解析では、PSPはH1ハプロタイプと関連があり、H2ハプロタイプは少ないとされている。しかし、日本人はすべてH1ハプロタイプであり、わが国での検討が必要である。

罹病期間はRichardson症候群5.9年、PSP-Pは9.1年とされる。死因は誤嚥性肺炎、窒息、栄養失調、外傷の頻度が高い。発症1年以内の転倒、早期の嚥下障害、尿失禁は予後不良因子である。

診断

a. 臨床診断指針

NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP) による診断指針 (1996年) とその信頼性試験結果 (1996年) が報告されたが、不十分な診断指針であった。

b. 神経病理学的、生化学的診断指針

病理学的診断基準は異常なリン酸化タウの蓄積で、タウの蓄積は星状膠細胞と神経細胞の双方にみられる。アストロサイトへの異常リン酸化タウの蓄積は細胞体から近位軸索に認められ、tufted astrocyte もしくは glial fibrillary tangles と呼ばれる。tufted astrocyte は病理学的 PSP の診断指標である。そのほか、細い紐状の astrocytic thread もみられる。神経細胞は細胞数の減少とともにグロボース globose 型神経原線維変化 neurofibrillary tangle (NFT)、顆粒空胞変性を示す。電子顕微鏡的検索から、globose 型 NFT は Alzheimer 病のリン酸化タウ蛋白であるペアになったらせん状フィラメント paired helical filaments (PHF) と異なり、12~15 nm の直線状線維からなる。病変は歯状核、赤核、淡蒼球、視床下核、視蓋や中脳水道周辺、上丘を含む眼球運動関連神経核病変、下オリーブ核、脳幹被蓋に分布する。病変は淡蒼球・視床下核・黒質病変はおおむね全例でみられ、次いで視蓋・上丘・第3脳神経核・被蓋病変の頻度が高い。生化学的には蓄積するタウは4RTで、PSPは4RTに属する疾患の1つである。4RTは臨床像が多彩な特徴を有し、臨床診断と病理診断に異同があることが少なくない。このため、より有用な診断に結びつくバイオマーカーが求められる。

治療

原因療法は開発されていない。対症療法としてレボドパ、アミトリプチリンが有効との報告があるが不十分である。認知障害、行動障害についても対症療法、認知行動療法などがなされているが、いずれもエビデンスに乏しい。心理面接、リハビリテーションも同様にエビデンスに乏しい。転倒に対する応急処置としてヘッドギアなどが使用されている。

今後の課題

タウのハプロタイプは、前述したようにコーカシアンと日本人とで異なり、病像、経過、神経病理所見などに差異があるかを検討する必要がある。

解説

PSPの病型と病理学的事項の補足³⁾

PSPの病型は現在拡散傾向にあるが、病理学的基盤を考慮すると図1に示されるようにタウ病変の分布に基づくことが示唆される。病像の進展によりタウ病変分布が変化するとは、臨

床経過から単純に考えることは不可能であり、タウ病変の拡散がとどまる様式を検討していくことも PSP 研究の課題と思われる。また、頻度は少ないがさまざまな遺伝子変異による遺伝性 PSP も知られており、表 2 に列挙する。

表 1 | PSP 亜型の臨床像

	Richardson 症候群	PSP-P	PSP-PAGF	PSP-CBS	PSP-PNFA	PSP-C	Parkinson 病
筋強剛	体軸性	四肢≧体軸	体軸性	あり	ときどきあり	あり	四肢>体軸
無動	軽度	中等度	中等度	あり	軽度	あり	あり
振戦	なし	あり/なし	なし	なし	なし	なし	あり(静止時)
早期の転倒	あり	なし	なし	ときどきあり	ときどきあり	しばしばあり	なし
早期の姿勢保持障害	あり	なし	あり	不明	不明	ときどきあり	なし
早期の認知機能低下	しばしばあり	なし	なし	なし	あり	ときどきあり	なし
早期の眼球運動障害	あり	なし	なし	なし	ときどきあり	ときどきあり	なし
早期の失調	なし	なし	なし	なし	なし	あり	なし
レオドパへの反応性	なし	あり	なし	なし	なし	なし	あり

PSP-PAGF : PSP-pure akinesia with gait freezing, PSP-C : PSP with cerebellar ataxia

[Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy : clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol 8 : 270-279. 2009. より一部改変]

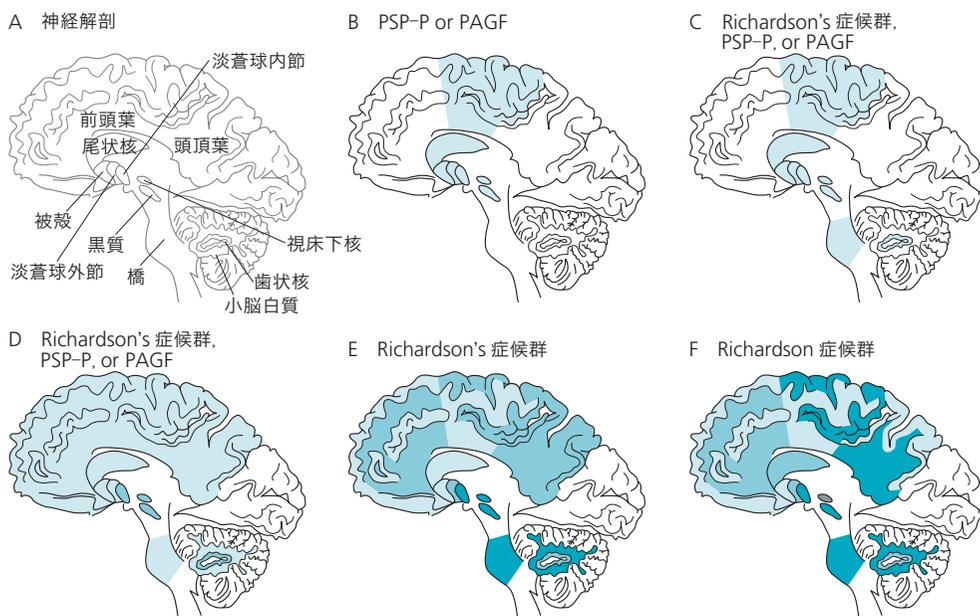


図 1 | PSP におけるタウ病変の分布

■+, ■++, ■+++, ■++++. STN = subthalamic nucleus. GPi = globus pallidus interna. GPe = globus pallidus externa. Reproduced with permission from Oxford University Press.³⁾

表 2 | 遺伝性 PSP を生じる疾患群

MAPT 遺伝子変異	<ul style="list-style-type: none"> ・若年発症 (20~40 歳代) ・家族歴あり (優性遺伝様式) ・早期からの記憶障害, 意味性認知症 ・MRI での対称性前頭葉・側頭葉萎縮 ・MAPT 遺伝子変異陽性
PGRN 遺伝子変異	<ul style="list-style-type: none"> ・家族歴 (明らかでない場合あり) (優性遺伝様式) ・失計算, 四肢失行, 皮質性感覚障害などの頭頂葉症候陽性, 幻覚 ・MRI での非対称性の前頭葉・側頭葉萎縮 ・Progranulin (PGRN) での遺伝子変異陽性
Perry 症候群 (DCTN1)	<ul style="list-style-type: none"> ・若年発症 (30~61 歳) ・家族歴陽性 ・中枢性低換気, 著明な体重減少, 動機づけ障害, アパシー, 幻覚 ・dynactin (DCTN) 遺伝子変異陽性
Kufor-Rakeb 症候群 (ATP13A2)	<ul style="list-style-type: none"> ・若年発症 (12~29 歳) ・レボドパ有効なパーキンソニズム (ジスキネジアも誘発される) ・Oculogyric crisis, 痙直, 錐体路症状, 顔面-口蓋, 手指のミニミオクローヌス ・T2* での脳内鉄沈着像 ・ATP13A2 遺伝子変異陽性
Niemann-Pick C (NPC)	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床像は多彩, 核上性垂直性眼球運動障害, 小脳失調 ・肝・脾腫 ・NPC1 まれに NPC2 変異陽性
Gaucher 病 (GBA)	<ul style="list-style-type: none"> ・Ashkenazy 系ユダヤ人に多い ・水平方向衝動性眼球運動の緩徐化と潜時延長 ・ガルゴイル様顔貌, 失調, てんかん, 痙直 ・脾腫, 肝腫大, 貧血, 血小板減少症, 骨壊死 ・glucocerebrosidase (GBA) 遺伝子変異陽性
ミトコンドリア障害	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼下垂, 難聴, 頭痛, てんかん ・核性・核上性眼球運動障害 ・POLG (polymerase-gamma)-related parkinsonism (劣性遺伝); レボドパ反応性
遺伝性プリオン病 prion protein (PRNP)	<ul style="list-style-type: none"> ・進行が早い ・小脳症状, 痙直, 刺激過敏性ミオクローヌス ・MRI で両側性線条体低信号 ・PRNP 遺伝子変異陽性

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. 1964; 10 : 333-359.
- 2) 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. 1996; 47(1) : 1-9.
- 3) Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy : clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol 8 : 270-279. 2009.
- 4) Williams DR, Holton JL, Strand K, et al. Pure akinesia with gait freezing : a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. Mov Disord. 2007; 22(15) : 2235-2241.
- 5) Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy : clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol. 2009; 8(3) : 270-279.
- 6) Imai H, Narabayashi H. Akinesia-concerning 2 cases of pure akinesia. Adv Neurol Sci. 1974; 18 : 787-794.
- 7) Mizusawa H, Mochizuki A, Ohkoshi N, et al. Progressive supranuclear palsy presenting with pure akinesia. Adv Neurol. 1993; 60 : 618-621.
- 8) Koga S, Aoki N, Uitti RJ, et al. When DLB, PD, PSP masquerade as MSA : an autopsy study of 134 patients. Neurology. 2015; 85(5) : 404-412.
- 9) Kanazawa M, Tada M, Onodera O, et al. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. Parkinsonism Relate Disord. 2011; 19(12) : 1149-1151.
- 10) Silveira-Moriyama L, González AM, O'Sullivan SS, et al. Concomitant progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy : more than simple twist of fate? Neurosci Lett. 2009; 467(3) : 208-211.
- 11) Osaki Y, Morita Y, Kuwahara T, et al. Prevalence of Parkinsons disease and atypical parkinsonian syndromes in a rural Japanese district. Acta Neurol Scand. 2011; 124 : 182-187.

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP)の認知症症状の特徴は何か

回答

典型的な PSP (Richardson 症候群とも称される) の認知障害の症状は思考緩慢、衝動性、固執性、保続などで、皮質下認知症と総称される。

半数の症例では認知症、人格の変化、感情障害、記憶障害などで発症する。

C

解説・エビデンス

PSP は核上性眼球運動障害、頸部後屈、認知症（前頭側頭葉型認知症）を主徴とする症候群で、PSP の約半数を占める古典的 PSP (Richardson 症候群) の臨床像の認知障害の特徴をここで述べる。

1. PSP の初発症状

2/3 の症例はバランスのとりにくさ、予期せぬ転倒、構語障害（声が詰まるような発声で、吃音、同語反復、反響言語など）で発症する。行動障害も約半数の症例でみられ、うつ、易刺激性、攻撃性、感情の不安定さ、アパシー、思考緩慢、記憶障害などがある。視覚障害に関する主訴はかすみ目、階段を下りにくい、物が食べにくい、複視、眼球乾燥などが多い。

2. PSP の行動障害・認知障害の特徴

健忘を主訴とすることが多いが、基本は注意障害、無頓着、周囲への関心の欠如である。古くは皮質下認知症とも称されたが、前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) の特徴を示し、思考緩徐、注意障害、健忘、アパシー、語彙の低下、うつなどを示す。思考緩徐による反応速度の低下が顕著で、問いに対する返答がないかのようにみえるが、しばらくすると正確な返答がある。PSP 患者では易転倒性について無頓着で、転倒を繰り返しても無防備に、かつ、衝動的に、あるいは保続として歩行し、転倒する。行動障害としては動作や言動の保続があり、「applause sign」として検出できる（評価者が手を素早く3回叩いて見せて、患者に同じように手を3回叩くように指示する。PSP では運動を制御することができず、4回以上叩いてしまうことが多い）。なお、PSP でのギャンブルや強迫食いなどの衝動性行動障害の報告があるが、ドパミンアゴニストの服薬との関連があるとするものと、ないとするものがあり、一定していない。Yatabe らの Neuropsychiatric Inventory (NPI) と Stereotypy Rating Inventory (SRI) による検討では FTD と PSP との間に差異は認められなかった。

Further reading

- 1) Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord.* 2014; 29(14): 1758-1766.
- 2) 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.* 1964; 10: 333-359.
- 3) 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.* 1996; 47(1): 1-9.
- 4) Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8: 270-279.
- 5) O'Sullivan SS, Djamshidian A, et al. Impulsive-compulsive spectrum behaviors in pathologically confirmed progressive supranuclear palsy. *Mov disord* 25: 638-642, 2010.
- 6) Yatabe Y, Hashimoto M, et al. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics* 11: 54-59, 2011.

検索式

臨床症状

PubMed 検索: 2015年7月13日(月)

- #1 ("Supranuclear Palsy, Progressive" [Majr] OR "progressive supranuclear palsy" [TI] OR PSP [TI]) AND ("Behavioral Symptoms" [Mesh] OR symptom* [TI] OR "Diagnostic Imaging" [Majr] OR imaging [TI] OR "Electrophysiology" [Mesh] OR electrophysiolog* [TI] OR "Eye Movements" [Mesh] OR eye movement* [TI] OR saccade* [TI] OR optokinetic* [TI])

医中誌検索: 2015年7月13日(月)

- #1 (核上性麻痺-進行性/TH OR 進行性核上性麻痺/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (行動症状/TH OR 電気生理学/TH OR 電気生理/TI OR 眼球運動/TH OR 眼球運動/TI OR 眼振/TI OR 画像診断/MTH)

病型分類

PubMed 検索: 2015年7月13日(月)

- #1 "Supranuclear Palsy, Progressive/classification" [Mesh] OR (("progressive supranuclear palsy" [TI] OR PSP [TI]) AND classif* [TI]) OR "Supranuclear Palsy, Progressive/diagnosis" [Mesh] OR (("progressive supranuclear palsy" [TI] OR PSP [TI]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))

医中誌検索: 2015年7月13日(月)

- #1 (核上性麻痺-進行性/TH OR 進行性核上性麻痺/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (分類/TH OR 分類/TI)

重症度分類

PubMed 検索: 2015年7月13日(月)

- #1 ("Supranuclear Palsy, Progressive/diagnosis" [Mesh] OR (("progressive supranuclear palsy" [TI] OR PSP [TI]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic))) AND (scale* [TI] OR "Psychiatric Status Rating Scales" [Mesh] OR "Patient Acuity" [Mesh])

医中誌検索: 2015年7月13日(月)

- #1 (核上性麻痺-進行性/TH OR 進行性核上性麻痺/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (患者重症度/TH OR 重症度/TI OR 精神医学の評価尺度/TH OR 尺度/TI)

精神症状

PubMed 検索: 2015年7月13日(月)

- #1 ("Supranuclear Palsy, Progressive" [Mesh] OR "progressive supranuclear palsy" [TI] OR PSP [TI]) AND (psychological symptom* OR frontal lobe sign* OR impulsive OR psychosis OR psychoses OR "Psychotic Disorders" [Mesh])

医中誌検索: 2015年7月13日(月)

- #1 (核上性麻痺-進行性/TH OR 進行性核上性麻痺/TI) AND (精神症状/TH OR 精神症状/TI OR 精神病/TH OR サイコース/TI OR (前頭葉徴候/TI OR 前頭葉症候/TI OR (前頭葉/TH AND 徴候と症状/TH)) OR 衝動/TI)

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP)の認知機能障害に有用な治療法はあるか

推奨

PSP の治療法は開発されておらず、それぞれの症候に対する対症療法があるが、認知症症状に特有な治療法はない。

2C

解説・エビデンス

PSP に対する原因療法，病状緩和，発症予防に関する治療法は開発されていない¹⁻⁴⁾。現時点ではそれぞれの症候に対する対症療法が行われている。それぞれ，他疾患で有用であった薬物を導入しているが，PSP での有効性は確かめられていない薬物が多い⁵⁾。

1. PSP の精神症状に対する薬物療法

2010 年の Liepelt ら⁶⁾ の報告によればコリンエステラーゼ阻害薬のなかでリバスチグミンでのみ認知機能が改善したとの報告があるが，小規模の観察研究であった。前回のガイドライン以降報告された他の PSP に対する臨床試験は下記に示すようにすべて良好な結果を得ることはできなかった⁷⁾。また，最近，間葉系幹細胞移植が開始されており，実験的な治療方法が開発されつつある。

文献

- 1) Sorbi S, Hort J, et al. EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurology*. 2012 ; 19 : 1159-1229.
- 2) Duncan GW, Yarnall AJ, et al. New horizons in the pathogenesis, assessment and management of movement disorders. *Age Aging*. 2013 ; 42 : 2-10.
- 3) Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy : where are we now? *Lancet*. 2003 ; 1 : 359-369.
- 4) Dash SK. Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *Case Rep Neurol Med*. 2013 ; 250865.
- 5) Poewe W, Mahlknecht P et al. Therapeutic advances in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2015 ; 30 : 1528-1538.
- 6) Liepelt I, Gaenslen A, Godau J, et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy : clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimers*. 2010 ; 6 : 70-74.
- 7) Giordano R, Canesi M, Isalberti M, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy for progressive supranuclear palsy : translation into a phase I controlled, randomized clinical study. *J Transl Med*. 2014 ; 12 : 14.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 13 日(月)

#1 "Supranuclear Palsy, Progressive/therapy" [Mesh] OR (("progressive supranuclear palsy" [TI] OR PSP [TI]) AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR intervention*))

医中誌検索：2015年7月13日(月)

#1 (核上性麻痺-進行性/TH OR 進行性核上性麻痺/TI) AND ((SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法, 看護, リハビリテーション, 予防) OR 治療/TH OR 治療の利用/TH OR 治療/TI OR 療法/TI)