

症例報告

緩徐な進行で長期経過を呈した進行性核上性麻痺の1剖検例

岩崎 靖^{1)*} 森 恵子¹⁾ 伊藤 益美¹⁾ 三室 マヤ²⁾ 吉田 眞理²⁾

要旨：症例は死亡時79歳の女性である。55歳時に歩行障害で発症し、筋強剛や静止時振戦をみとめ初期にはパーキンソン病と診断された。きわめて緩徐な進行を呈し、易転倒性がめだつようになったのは発症後約17年、胃瘻造設されたのは発症後約22年、全経過は約24年だった。神経病理学的に淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹被蓋の高度変性と、神経原線維変化およびtuft-shaped astrocyteなどの嗜銀性構造物を広範囲にみとめた。長期経過に比して大脳皮質病変やタウの沈着は比較的軽く、従来報告されている進行性核上性麻痺のいずれのサブタイプにも分類されない臨床病理像を呈していると思われた。

(臨床神経 2012;52:156-160)

Key words：進行性核上性麻痺、パーキンソニズム、神経原線維変化、タウ、pure akinesia with gait freezing

はじめに

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) は認知機能障害、核上性眼球運動障害、構音障害、偽性球麻痺、四肢・体幹の筋強剛、姿勢反射障害などの臨床症候を呈し、通常は50~60歳代に発症し、平均5~7年で死亡する^{1)~3)}。典型例における臨床診断は比較的容易であるが、臨床病理学的な症例の蓄積から、PSPの臨床症候や病態の進行は症例により多彩であることが明らかになっている^{1)~5)}。われわれはきわめて緩徐な進行性パーキンソニズムを呈し、剖検にて確定診断されたPSPの長期経過例を経験したので、臨床所見および病理学的所見に文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：死亡時79歳、女性

主訴：歩行障害

既往歴・生活歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし、血族結婚なし。

現病歴：1985年(55歳時)に歩行障害で発症した。病初期にはすくみ足に加えて両上肢の筋強剛と静止時振戦を軽度にとめたが、症状の左右差は明らかでなかった。神経内科でパーキンソン病と診断され、抗パーキンソン病薬(L-Dopa (Doparl) 1,200mg/日、メシル酸プロモクリプテン 7.5mg/日)が投与されたが明らかな効果はなかった。歩行障害を主体としたパーキンソニズムは緩徐に悪化したが、静止時振戦は徐々に消失した。1995年頃から開眼困難が出現し、Botulinum

toxin 治療を数回施行された。1998年頃から歩行に介助が必要となった。2002年頃からしばしば転倒し、顔面打撲や後頭部打撲のエピソードが頻回となったため、小山田記念温泉病院神経内科を初診した。この時点で抗パーキンソン病薬はL-Dopa 配合剤 (Madopar) 300mg/日、メシル酸ベルゴリド 750 μg/日、塩酸セレギリン 7.5mg/日、ドロキシドパ 200mg/日が投与されていた。

初診時の神経学的所見(発症17年後)：意識は清明で、小声であるが構音障害は明らかでなかった。仮面様顔貌で、Myerson 徴候が陽性であった。上下方向に軽度の眼球運動障害をみとめたが、左右方向に制限はなく、眼振はみとめなかった。動作は全体に緩慢で、筋強剛は体幹に中等度、四肢に軽度で静止時振戦はなかった。すくみ足、小刻み歩行、加速歩行、姿勢反射障害をみとめた。腱反射は正常で、Babinski 徴候は陰性であった。Mini Mental State Examination は23点(月日と場所の見当識、遅延再生で各1点、計算で4点の減点)であった。頭部MRIでは軽度の脳幹被蓋萎縮と側脳室拡大をみとめた(Fig. 1a)。

初診後経過：抗パーキンソン病薬(塩酸アマンタジン 150 mg/日、塩酸トリヘキシフェニジル 4mg/日)を追加したが効果は明らかでなかった。¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィにて心筋集積は良好(左室/縦隔比は早期像で2.18)であり、臨床所見や経過からPSPと臨床診断を変更した。嚥下障害と歩行障害が進行し、自宅での介護が困難となったため2007年に入院した。

入院時の神経学的所見(発症22年後)：瞬目はなく、呼びかけや刺激によりただちに閉眼し、自発的な開眼が不可能であった。他動的にも開眼不可能なため、眼球運動は評価不能

*Corresponding author: 小山田記念温泉病院神経内科〔〒512-1111 三重県四日市市山田町 5538-1〕

¹⁾小山田記念温泉病院神経内科²⁾愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

(受付日：2011年7月19日)

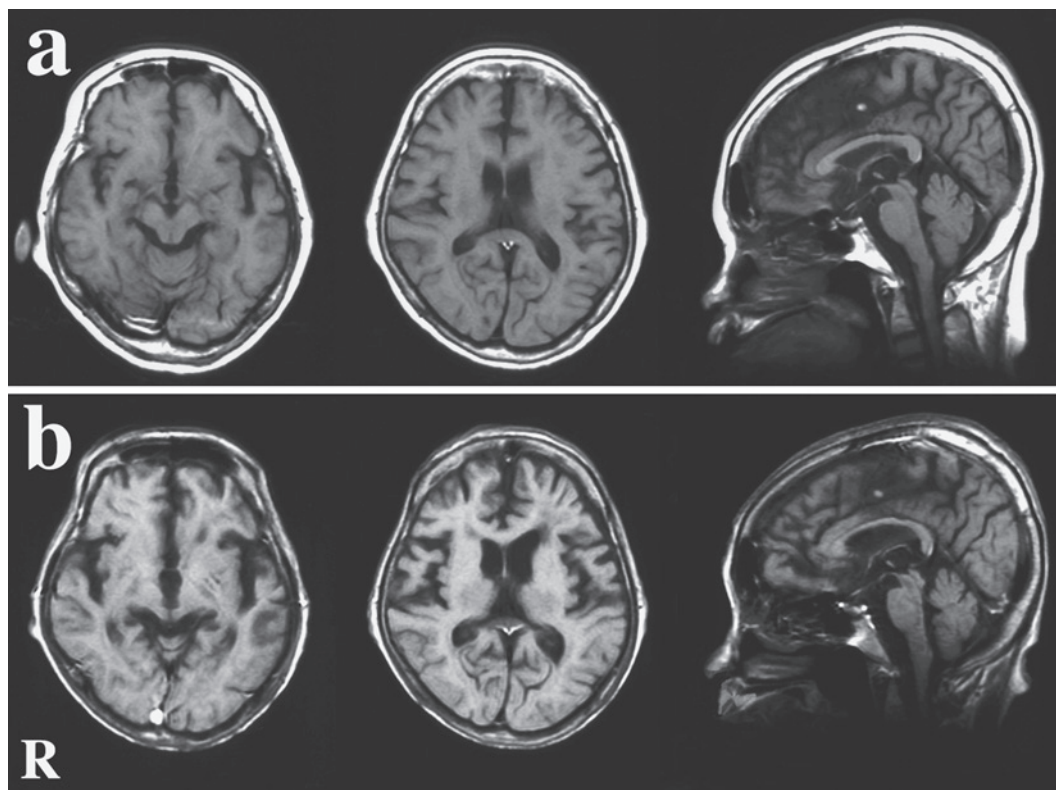


Fig. 1 Cranial MRI findings.

a: T₁ weighted images (axial and sagittal, 0.5T; TR 310 ms, TE 17 ms), obtained 17 years after the onset of symptoms show mild tegmental atrophy of the midbrain and dilatation of the lateral ventricle.

b: T₁ weighted images (axial and sagittal, 0.5T; TR 350 ms, TE 17 ms), obtained 23 years after the onset of symptoms show moderate tegmental atrophy of the midbrain and dilatation of the lateral and third ventricles.

R: right side.

だった。口舌ジスキネジアは明らかでなかった。頸部は後屈し、筋強剛は体幹で高度、四肢は軽度で左右差はなかった。両側の把握反射が陽性であった。両肘関節と膝関節は軽度屈曲位であるが、関節拘縮はなかった。腱反射は正常であったが、両側 Babinski 徴候が陽性であった。静止時振戦などの不随意運動はみとめなかった。

入院後経過：胃瘻造設術が施行されたが、まだ介助歩行が可能であった。頭部 MRI では脳幹被蓋の萎縮、側脳室と第3脳室の拡大がやや進行していた (Fig. 1b)。2009 年食後に突然顔面蒼白、心肺停止状態となり死亡した。

神経病理学的所見：脳重は 1,050g で、肉眼的には前頭葉萎縮がややめだち、右後頭頭頂葉に急性期も膜下出血をみとめた。大脳断面の Klüver-Barrera 染色では淡蒼球と視床下核の萎縮がめだち (Fig. 2a)、Holzer 染色では同部に高度のグリオースをみとめた (Fig. 2b)。小脳の歯状核や白質の萎縮は軽度だった。脳幹被蓋の萎縮 (Fig. 2c)、黒質の高度褪色をみとめるものの青斑核の色調は保たれていた。組織学的には淡蒼球、視床下核、黒質 (Fig. 2d)、脳幹被蓋に高度の神経細胞脱落とグリオースをみとめた。大脳皮質、小脳白質、橋底部

の変化は比較的軽かった。小脳歯状核には軽度の神経細胞脱落とグルモース変性をみとめ、ブルキンエ細胞は軽度に脱落していた。Gallyas-Braak 染色では淡蒼球、視床下核、黒質、動眼神経核、青斑核 (Fig. 2e)、小脳歯状核に globose-type の神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) をみとめた。グリア細胞内の Gallyas 陽性/タウ陽性の封入体 (coiled body, tuft-shaped astrocyte) や argyrophilic thread を前頭葉や基底核をふくめて広範にみとめたが (Fig. 2f, g)、NFT に比して全体に出現量は少なかった。National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の PSP neuropathologic criteria⁶⁾ と比較した NFT および argyrophilic thread の各部位における出現量を Table 1 に示した。後頭頭頂葉の動静脈には β -protein 陽性のアミロイドアンギオパチーをみとめた。NFT の出現量は Braak stage III で、argyrophilic grain を stage 1 程度にみとめ、老人斑は Braak stage C であった。Astrocytic plaque、レビー小体、glial cytoplasmic inclusion はみとめなかった。

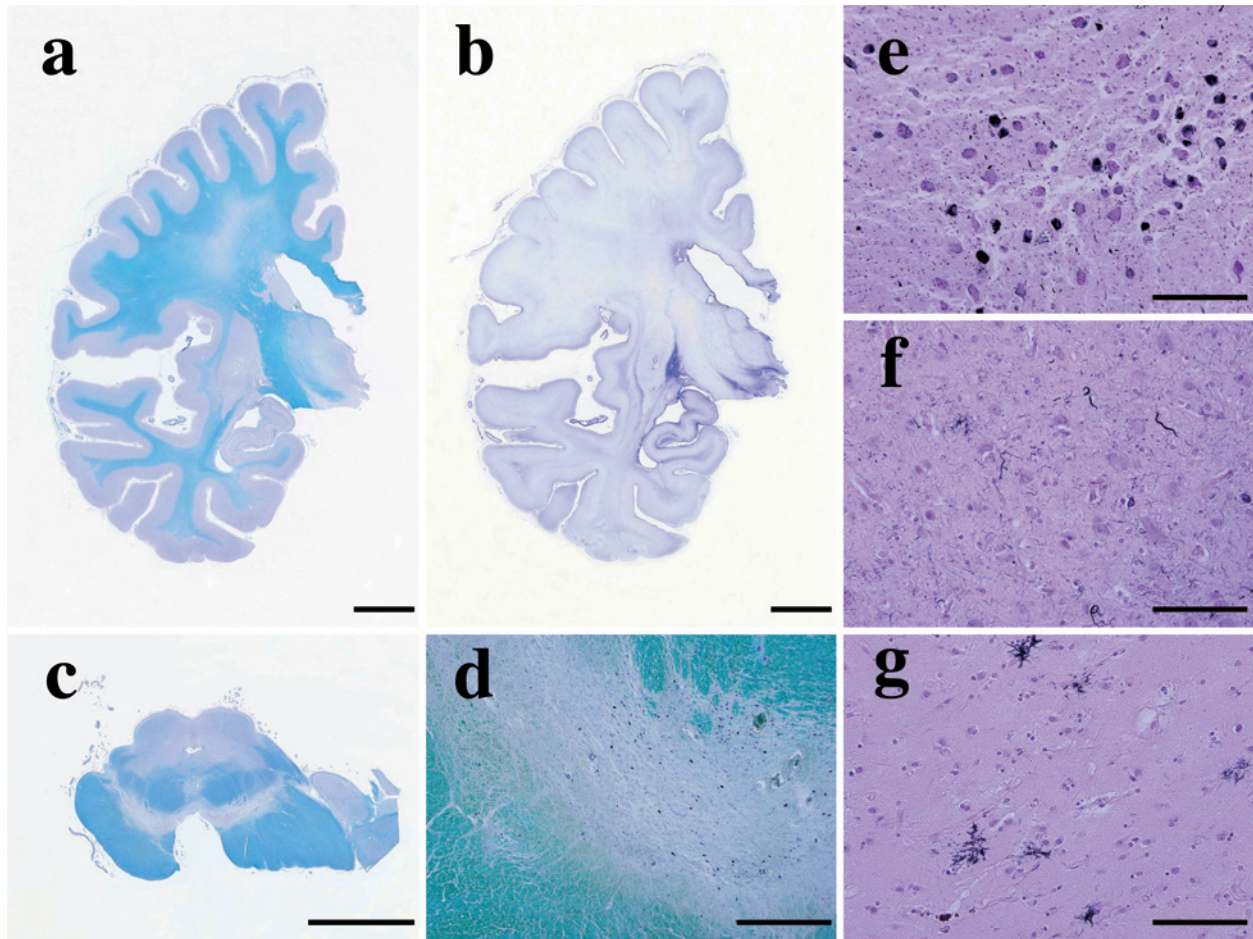


Fig. 2 Representative neuropathologic findings.

a, b: Macroscopic images of the stained specimen (Coronal section of the cerebral hemisphere at the level of subthalamic nucleus).

The globus pallidus and the subthalamic nucleus show severe atrophy (a) and severe fibrous gliosis (b). The cerebral white matter shows mild myelin pallor (a).

c: The midbrain shows tegmental atrophy.

d: The substantia nigra shows severe neuron loss and gliosis.

e: The locus ceruleus shows many Gallyas-positive globose-type neurofibrillary tangles.

f: In the frontal cortex, coiled bodies and argyrophilic threads are widespread (Precentral gyrus).

g: Tuft-shaped astrocytes, which are characteristic of progressive supranuclear palsy (Putamen).

Staining methods: a, c, d: Klüver-Barrera staining; b: Holzer staining; e-g: Gallyas-Braak silver staining.

Scale bars: a-c: 1cm; d: 1mm; e: 200 μ m; f, g: 100 μ m.

考 察

本症例における臨床症状の進行はきわめて緩徐で、歩行障害で発症したものの転倒傾向がめだったのは発症約17年後から、嚥下障害により胃瘻造設術が施行されたのは発症22年後であった。全経過24年でも膜下出血のため急逝したが、まだ介助歩行が可能な日常生活レベルで、気管切開術は施行されていない。初期にはパーキンソン病と診断されていたが、抗パーキンソン病薬の効果は明らかでなかった。しかしながら初期にみとめられた静止時振戦は徐々に消失してお

り、抗パーキンソン病薬の投与により消失した可能性も否定はできない。

本症例の神経病理所見は淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹部被蓋の変性が強い典型的なPSPの病変分布であったが、長期経過にもかかわらずGallyas陽性/タウ陽性のグリア細胞内構造物の出現程度は、われわれが以前に報告したPSP剖検多数例における出現量の検討⁸⁾⁹⁾よりも全体に少なかった。本症例の進行が緩徐であった点と、タウの沈着が軽かった点には関連性が推定されるが、タウ遺伝子等の検索は施行していないため疾患抵抗性の因子は明らかでなかった。

PSPの臨床経過は、饗場らの臨床45例の検討では7カ

Table 1 Schematic distribution of NFTs or argyrophilic threads in typical and atypical PSP⁶⁾, and the present case.

Brain area	Typical PSP	Atypical PSP	Present case
Pallidum and subthalamic nucleus	+++	+ / +++	++
Substantia nigra	+++	+ / +++	++ / +++
Pontine tegmentum	+ + / +++	+	+++
Oculomotor nucleus	+ / +++	+	+ / +++
Striatum	+ / +++	+	+
Pontine nuclei	+ / +++	- / +	+ / +++
Medulla and dentate nucleus	+ / +++	+	++
Hippocampus and entorhinal cortex	- / +	- / +++	+++
Prefrontal and precentral cortices	+	- / +++	+
Other associative cortices	- / +	- / +	- / +

These pathological search methods obeyed Preliminary NINDS neuropathologic criteria⁶⁾
 At ×250 magnification: -, absent or rare; +, low density (one or two neurons with NFTs or argyrophilic threads);
 ++, high density (two to five neurons with NFTs or argyrophilic threads);
 + + +, very high density (six or more neurons with NFTs or argyrophilic threads).
 NFTs, neurofibrillary tangles; PSP, progressive supranuclear palsy

月～139カ月(50%生存期間は72カ月)³⁾, Williamsらの剖検42例の検討では1.2～17.3年(平均9.1年)⁷⁾, Litvanらの剖検24例の検討では2～16.6年(平均6.6年)である²⁾. PSPの生命予後に関する因子の検討では, 饗場らの報告では発症1年以内に嚥下障害がみられた症例は生命予後が不良であったが, 性別や発症年齢, 易転倒性などの神経症候は生命予後に影響していなかった³⁾. Litvanらの検討では性別や発症年齢, 発症早期の認知症, 垂直性眼球運動障害, 体軸性筋強剛はいずれも生命予後には影響しないとされ, 発症1年以内の転倒に嚥下障害と失禁をともなう症例が生命予後不良であった²⁾. 一方で, 静止時振戦で発症する症例は生存期間が長いと指摘しており²⁾, 本症例でも病初期には静止時振戦がみとめられていた.

Williamsらは剖検例の検討から, 早期から姿勢反射障害と易転倒性, 垂直性眼球運動障害など典型的な臨床像を呈するRichardson syndrome (RS), 非対称性の臨床症候と振戦を呈し初期にはL-Dopa反応性パーキンソンニズムを呈するPSP-parkinsonism (PSP-P), すくみ足を主体とした純粋無動症を呈するPure akinesia with gait freezing (PAGF)などのサブタイプにPSPを分類することを提唱している¹⁾⁴⁾⁵⁾. 本症例は易転倒性や垂直性眼球運動障害をみとめた点ではRSに近いが, RSは罹病期間が短く¹⁾⁵⁾, 病理学的にタウの沈着が強いことが指摘されており⁵⁾⁷⁾, 本症例と合致しない. 一方で, 本症例は病初期に静止時振戦をみとめた点, 長期経過である点, タウの沈着が軽い点はPSP-Pに近いが⁸⁾¹⁾⁵⁾, 臨床的には症状の非対称性や明らかなL-Dopa反応性をみとめなかった点でWilliamsらの報告と合致しない. PAGFは病理学的に確定診断されたPSP125例中に5例しか存在しなかったまれなサブタイプであるが⁴⁾, 本症例の特徴であった長期間にわたって歩行障害が主体であった点, 長期経過に比してタウの沈着が軽い点はPAGFに合致する所見であった⁴⁾⁵⁾. しかしながら本症例

におけるすくみ足は主症状とはいえず, 初期に筋強剛や静止時振戦がみられた点などがPAGFの臨床所見⁴⁾⁵⁾ともことなっていた.

本症例は従来報告されているPSPのいずれのサブタイプにも分類できない臨床病理像を呈していると思われた. 今後の同様な症例報告の蓄積を期待したい.

謝辞: 本症例の病理解剖を施行していただいた小山田記念温泉病院病理検査科・永岡昌光先生に深謝いたします.

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotype in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’s syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128:1247-1258.
- 2) Litvan I, Mangone CA, Mckee, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steel-Rechardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:615-620.
- 3) 饗場郁子, 齋藤由扶子, 玉腰暁子ら. 進行性核上性麻痺の生命予後. *臨床神経* 2005;45:565-570.
- 4) Williams DR, Holton JL, Strand K, et al. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of proven progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007;22:2235-2241.
- 5) Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurology* 2009;8:270-279.
- 6) Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS

- neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994;44:2015-2019.
- 7) Williams DR, Holton JL, Strand K, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism form from Richardson's syndrome. *Brain* 2007;130:1566-1576.
- 8) Iwasaki Y, Yoshida M, Hattori M, et al. Distribution of tuft-shaped astrocytes in the cerebral cortex in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2004;108:399-405.
- 9) Hattori M, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Distribution of astrocytic plaques in the corticobasal degeneration brain and comparison with tuft-shaped astrocytes in the progressive supranuclear palsy brain. *Acta Neuropathol* 2003;106:143-149.

Abstract

An autopsied case of progressive supranuclear palsy presenting with slow progression and unusually prolonged disease duration

Yasushi Iwasaki, M.D.¹⁾, Keiko Mori, M.D.¹⁾, Masumi Ito, M.D.¹⁾,
 Maya Mimuro, M.D.²⁾ and Mari Yoshida, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital

²⁾Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

A 55-year-old Japanese female with no family history of neurological disease showed gait disturbance with rigidity and resting tremor. She was initially diagnosed with Parkinson's disease, but neither laterality of symptoms nor levodopa benefit were observed. The parkinsonism and gait freezing progressed unusually slowly and she experienced frequent falls 17 years after the onset of symptoms. When neurologic examination revealed vertical gaze palsy, masked face, bradykinesia and dominant axial rigidity, the diagnosis was modified to progressive supranuclear palsy (PSP). Retrocollis, grasp reflex, and bilateral Babinski's sign developed, but resting tremor disappeared. Gastrostomy was performed 22 years after onset, after which she was still capable of walking with assistance. Tracheotomy was not performed. The patient died of an acute subarachnoid hemorrhage 24 years after onset at the age of 79.

On autopsy, the brain weighed 1,050 g and showed frontal lobe atrophy. Coronal cerebral slices showed atrophy of the globus pallidus and subthalamic nucleus. Tegmental atrophy of the brainstem and depigmentation of the substantia nigra were observed. Neuropathologic examination showed severe neuron loss with gliosis in the globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra, and tegmentum of the brainstem. The Purkinje neuron layer and cerebellar dentate nucleus showed mild neuron loss. Globose-type neurofibrillary tangles were widespread, particularly in the globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra, nucleus of oculomotor nerve, locus ceruleus, and cerebellar dentate nucleus. Glial fibrillary tangles (coiled body and tuft-shaped astrocyte) and argyrophilic threads were also widespread, particularly in the frontal lobe and basal ganglia. Lewy bodies were not observed. Although, the pathologic findings were consistent with PSP, Gallyas-positive and tau-positive structures were generally small in number.

According to the clinicopathological findings, we speculate that this case showed a distinct subtype of PSP with a slowly progressive clinical course and generally mild tau deposition.

(*Clin Neurol* 2012;52:156-160)

Key words: progressive supranuclear palsy, parkinsonism, neurofibrillary tangle, tau, pure akinesia with gait freezing