

# 進行性核上性麻痺：短期経過剖検例の臨床病理学的検討

張 璐

新潟大学医歯学総合研究科生態機能調節医学専攻（脳病態病理学）

（主任：柿田明美教授）

## **Clinicopathological features of patients with progressive supranuclear palsy of short duration**

**Lu Zhang**

*Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University*

*(Director: Prof. Akiyoshi Kakita)*

別刷請求先

951-8585

新潟市中央区旭町通一番町 757 番地

新潟大学脳研究所病理学分野

張 璐

## 要旨

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)は多彩な臨床症状を呈するタウオパチーであり、発症初期の患者においては明確に診断することができない場合がある。我々は、発症から4年未満で死亡した短期経過のPSP 5症例を臨床病理学的に解析した。臨床症状を後方視的に Movement Disorder Society (MDS)-clinical diagnostic criteria for PSP (MDS-PSP 診断基準)に照らし合わせて検討したところ、いずれもPSPとの臨床診断が可能であった。病理組織学的には、中枢神経系の1)神経細胞脱落とグリオース、2)リン酸化タウ蛋白陽性構造物の出現の度合い、3)Gallyas-Braak 鍍銀法 (G-B 法)による嗜銀性構造物の出現の度合いを半定量的に評価した。神経細胞脱落とグリオースは全例で淡蒼球、視床下核、中脳黒質、青斑核に軽度ながら明らかであり、グリオースは小脳歯状核にも認められた。リン酸化タウの蓄積は変性のない部位にも広範に認められ、その出現の分布および度合いは症例ごとに異なっていた。また、運動野皮質と大脳基底核ではグリア細胞優位に、脳幹と小脳歯状核では神経細胞優位にリン酸化タウが蓄積する傾向が認められた。このような部位、細胞によるタウ蓄積の相違はG-B 法では明らかではなかった。このように、早期のPSPでは変性部位は限局しつつも、タウの蓄積は大脳基底核や運動野を含め広範であり、その部位や程度には、既に症例ごとに違いがあることが明らかとなった。こうした違いが経過とともに顕著となり、症状の多様性に関連する可能性が考えられた。

**キーワード：**進行性核上性麻痺、タウ、タウオパチー、アストロサイト

## 諸言

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) は病理組織学的には、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落するとともに、異常リン酸化タウが神経細胞内及びグリア細胞内に蓄積する疾患である。臨床的には、PSP 患者は概ね中年期以降に発症し、易転倒性、核上性眼球運動障害、パーキンソンズム、認知症などを呈する<sup>1),2)</sup>。臨床経過は 5.3 年から 9.7 年とされており<sup>3)</sup>、初期にはパーキンソン病や多系統萎縮症と診断されることがある。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害などの PSP を特徴付ける症状を呈するようになる。PSP は臨床的に様々なサブタイプがあり、それぞれ PSP-Richardson' s syndrome (PSP-RS)<sup>2),4)</sup>、PSP-Parkinsonism (PSP-P)<sup>5)</sup>、PSP-frontotemporal dementia<sup>6)</sup>、PSP- pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)<sup>7)</sup>などと称される。これらの症状の組み合わせや出現時期は症例ごとに異なるため、正確な診断は困難なことも多い。

PSP 患者の剖検脳においては、リン酸化タウ陽性の構造物が中枢神経系に広く出現し、またアストロサイトにもタウが蓄積し tufted astrocytes (TAs) と呼ばれる構造物が観察される<sup>8),9)</sup>。これまで PSP の臨床型と病理組織所見との対応に関する論文は散見される<sup>10),11)</sup>ものの、症状を呈してから短期間で死亡した症例報告はまれであり<sup>12)</sup>、その早期病変の特徴についてはあまり知られていない。

これまで我々は、PSP 関連疾患である pallido-nigro-luysian atrophy (PNLA) を呈する患者においては、PSP 患者に比して臨床経過が長く、また末期まで寝たきりになりにくいこと、更にその剖検脳には TAs とは異なる： タウ陽性アストロサイト “equivocal TAs: eTAs” が限局した部位に出現していることを見出した<sup>13)</sup>。

本研究では、こうした PSP の病理組織学的多様性が発症早期から認められるかどうか、更にそれが臨床像に影響するか否かを検討するため、発症後 4 年未満で死亡した PSP 患者 5 名を対象にその臨床病理学的像を解析した。

## 対象と方法

### 対象

病理組織学的に PSP と確定診断された連続剖検例 60 例のうち、発症から 4 年未満で死亡した 5 例を選出した。これらのいずれにも家族歴や他の神経疾患の合併は認められなかった。臨床症状については MDS-PSP 診断基準<sup>14)</sup> に照らし後方視的に検討した (表 1)。

### 組織学的観察

全例において解剖学的領域別のホルマリン固定、パラフィン包埋組織ブロックを準備し、前頭葉 (運動野を含む)、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、視床下核、扁桃核、上丘、動眼神経核、赤核、黒質、青斑核、橋被蓋、橋核、延髄被蓋、下オリーブ核、小脳皮質、小脳歯状核について各々 4 $\mu$ m 厚の切片を作製した。染色法として、hematoxylin-eosin (HE) 染色、Gallyas-Braak (G-B) 銀染色を用いた。免疫組織化学的観察は、抗リン酸化タウ抗体 (AT8: Innogenetics, Ghent, Belgium; 1:200) を用い、Histofine Simple Stain MAX-PO kit (Nichirei, Tokyo, Japan) によるポリマー法で行い、diaminobenzidine (DAB) で発色した。

神経細胞脱落とグリオシスの程度は HE 染色切片を用いて半定量的に評価した (図 1)。各部位におけるリン酸化タウの蓄積については、AT8 免疫染色切片を用い、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの胞体内に認められたものをそれぞれ神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFTs)、TAs、coiled bodies (CBs) として同定し、同一部位におけるそれぞれの出現量の多寡を半定量的に 1 から 3 として評価した (図 2)。また、嗜銀性構造物の多寡については、G-B 銀染色切片を用い同様に評価した (図 3)。リン酸化タウと嗜銀性構造物のそれぞれの半定量値を比較し、神経細胞の値がアストロサイトおよびオリゴデンドロサイトのそれよりも大きかった場合は神経細

胞優位、アストロサイトまたはオリゴデンドロサイトの値が神経細胞のそれより大きかった場合にはグリア細胞優位と判定した。数値が “1” と “0” のみの部位は判定不能とした。

## 結果

### 臨床症状

症例の臨床経過は以下のとおりである。

**症例 1.** 死亡時 76 歳女性。両手の震え、歩行時のふらつきで発症。その 7 か月後に嚥下障害が出現。四肢筋萎縮、反射亢進あり。固縮、眼球運動制限、構音障害が進行。発症 11 か月後に肺炎で死亡。

**症例 2.** 60 歳男性。歩行時後方へ倒れるようになった。上方注視麻痺あり。前頭葉症状、姿勢反射障害あり。翌年脳梗塞で死亡。

**症例 3.** 79 歳男性。動作緩慢、嚥下障害出現。翌年には垂直方向の眼球運動障害が出現。筋固縮、姿勢反射障害、小刻み歩行あり。翌々年に嚥下障害が悪化し肺炎で死亡。

**症例 4.** 85 歳男性。構音障害、嚥下障害で発症。翌年、球麻痺、嗄声、舌の筋線維性攣縮がみられた。長谷川式簡易知能評価スケール 19 点。筋電図で神経原性変化が指摘され、筋萎縮性側索硬化症が疑われた。その後、転倒して入院。発症から 3 年、肺炎で死亡。

**症例 5.** 85 歳女性。易転倒性、垂直性眼球運動障害、仮面様顔貌、四肢固縮、無動、頸部後屈がみられた。3 年後、嚥下障害、口舌ジスキネジアが出現。呼吸不全で死亡。

発症年齢は 60–85 歳（平均 77 歳）であった。脳梗塞で死亡した症例 2 以外は、いずれも肺炎など急性呼吸不全で死亡した。臨床像を表 1 にまとめた。主症状のうち認知機能低下は症例 5 にのみ認められた。MDS 診断基準<sup>14)</sup>で参考症状として挙げられた嚥下

障害は4症例で認められ、また脳MRIにおける中脳被蓋の萎縮は4症例で認められた。全症例がMDS-criteriaの主症状を1つ以上有し、probable PSP（症例1～3、5）、あるいはsuggestive of PSP（症例4）と診断した。臨床的サブタイプは症例1がPSP-P、症例2、3、5がPSP-RS、症例4がPSP with postural instability（PSP-PI）と判断した。

## 病理組織学的所見

### 神経細胞脱落とグリオースシス

明らかな神経細胞脱落とグリオースシスは、全例の淡蒼球、視床下核、黒質、青斑核に認められた。その程度は、黒質と青斑核に中等度の変性が認められた以外はいずれも軽度であった。明らかな神経細胞の脱落を伴わないグリオースシスは小脳歯状核に認められた。運動野皮質、上丘、脳幹被蓋部には症例ごとに様々な程度で変性が認められた（表2）。

### 加齢性変化

広範な老人斑の出現を3例に認めたが、大脳新皮質にはNFT<sup>15)</sup>はみられず、アルツハイマー病に相当する組織所見ではなかった。TAsとは区別できる加齢性のアストロサイトタウ病理<sup>16)</sup>：即ちthorn-shaped astrocytes (TSAs)とgranular or fuzzy astrocytes (GFAs)は、症例3と5の側脳室下角上衣下に少数認められた。嗜銀顆粒<sup>17)</sup>はどの例にも認められなかった。

### PSP 関連タウ病理

AT8陽性のNFTやグリア細胞内封入体(TAs、CBs)<sup>9)</sup>が、全症例で広範囲に様々な程度で広がっていた。neuropil threads (NTs：オリゴデンドロサイトの突起内封入体)は、いずれの症例においても認められたもののその数は少なかった。NFTs、TAs、CBsの分布とその出現程度を表3、4にまとめた。免疫組織化学的に評価したタウの蓄積は、大

脳皮質と基底核ではグリア細胞優位に、脳幹と小脳は神経細胞優位に認められる傾向があった。半定量的に評価した数値を加算すると、運動野、淡蒼球、視床下核、黒質、上丘はタウ蓄積が多い部位であることが示された（表 3）。G-B 銀染色で嗜銀性構造物の分布を検討しその程度を半定量的に数値化すると、大脳皮質と基底核においてはグリア細胞優位に出現する傾向はタウ免疫染色結果のそれと対応していたが、脳幹における神経細胞優位の出現傾向は明らかではなかった（表 4）。

### 考察

発症後早期に死亡し、病理解剖がなされた PSP 症例の臨床病理像を検討した。MDS-PSP 診断基準<sup>14)</sup>によると、PSP の確定診断は病理組織学的検索でのみ可能とされている。従って本研究対象症例はいずれも autopsy-confirmed PSP：即ち definite PSP 症例のみを用いている。

後方視的に臨床症状を検討すると、probable PSP が 4 例、suggestive of PSP が 1 例であった。臨床経過が短いにもかかわらず、MDS 診断基準ではいずれも PSP との診断が可能であった。MDS 診断基準は 4 つの主要項目（眼球運動障害、姿勢反射障害、アキネジア、認知機能障害）を重視している。症例 4 は易転倒性のみこれに該当する。更に MDS 基準では参考項目に挙げられている仮性球麻痺と嗄声を認めたため、suggestive of PSP と診断された。他の 4 症例は複数の主要項目を満たしていた。症例 5 は主要項目すべてに合致する症状を有していた（表 1）。また、主要症状のうち眼球運動制限（0）と、姿勢反射障害（P）の 2 項目を満たす 3 症例はいずれも PSP-RS に分類された（表 1）。症例 1 と 4 では主要症状の組み合わせが異なり、死亡時点での臨床サブタイプは PSP-P、及び PSP-PI に当てはまることが示された（表 1）。病理組織学的に PSP と診断された 3 分の 2 の症例は発症から 2 年までの間には PSP-RS の臨床像を示さないことが報告されている<sup>18)</sup>。この報告のように、症例 1 と症例 4 は経過が短かったため臨床症状の

主要項目すべてがそろわなかった可能性がある。このような症例は病期の進行とともにすべての主症状が出現し、最終的に PSP-RS の範疇に入ることはあるかもしれない。しかし、発症早期の臨床的特徴の違いを反映したまま経過し、最終的に PSP-P や PSP-PI の臨床像を呈する場合も想定される。

Sakai らは発症後早期に死亡した PSP の 1 剖検例を報告している<sup>12)</sup>。その症例は 78 歳発症の女性で、垂直性眼球運動障害、寡動、姿勢反射障害、腱反射亢進を呈し臨床的に PSP と診断され、発症後 2 か月で脳梗塞で死亡した。病理組織学的に変性は黒質に中等度、視床下核に軽度認められたとされている。また、リン酸化タウの蓄積はこうした変性部位に止まらず、大脳基底核や脳幹、小脳歯状核に及んでいたことが記されている。本研究でも、変性は黒質に最も強く、次いで視床下核や淡蒼球に認められた。従って PSP では黒質から変性が始まる可能性があると思われた。5 症例を臨床経過の長さによって短いものから長いものに並べて変性の程度（表 2）と、タウ陽性構造物の出現の頻度（表 3）および G-B 陽性構造物の出現頻度（表 4）について検討した。変性やタウ蓄積は経過とともに次第に強くなる傾向があった（表 2, 3）。全例で変性が認められた部位については、その程度は 5 症例で明らかな違いは認められなかった。リン酸化タウ病変は大脳皮質に及び、特に臨床的に筋萎縮性側索硬化症が疑われた症例 4 においては、他の症例に比べて運動野皮質にタウの蓄積が強かった（表 3）。またこの症例では運動野の変性も明らかであった。このことは、早期から存在するタウ蓄積の分布や程度の違いが、その後の神経変性に影響を与え、その結果、PSP の臨床的多様性をもたらす要因となる可能性が考えられた。

タウ蓄積が確認されたほとんどの部位で、神経細胞とグリア細胞のいずれにも蓄積が認められた。TAs は PSP に特徴的な構造物である。本研究対象の全例でその数はともかく、TAs が観察された。タウ蓄積がどの部位のどの細胞種から起こるのかについて、臨床症状が顕在化する前の症例を選んで検討した報告がいくつかある。それによると、ア



ルツハイマー病では青斑核など皮質下の神経細胞から変性が始まるとされている<sup>19)</sup>。また、皮質基底核変性症ではアストロサイトのタウ病理が神経細胞よりもはやく起こるという報告もある<sup>20)</sup>。日本の法医解剖の報告では、998 連続剖検例のうち 29 例は生前に明らかな臨床症状を示さなかったものの、病理組織学的に PSP と診断され、そうした症例では CBs、TAs、NFTs をともに認めたと報告されている<sup>21)</sup>。この結果は、本研究結果を支持するものであり、PSP においては早期から神経細胞とグリア細胞の両方にタウの蓄積が起こると考えられる。

近年、Kovacs らは aging-related tau astrogliopathy (ARTAG) という概念を提唱した<sup>16), 22)</sup>。これは、高齢者に認められるアストロサイトのタウ病理であり、代表的な構造物が TSAs と GFAs である。我々が対象とした症例はいずれも高齢であり、加齢によって起こる病理所見の検討が必要と思われた。アストロサイトのタウ病理では、症例 3 と症例 5 において、側脳室下角の上衣下にごく少数の TSAs が認められ、これらは TAs と形態的に区別できた。ARTAG のタウ病理が好発する扁桃体では、いずれの症例もタウの蓄積は軽度であり、PSP の病態に ARTAG は影響を与えていないと考えられた。

タウ病理の広がり方を検討すると興味深い所見が得られた。比較的経過の長かった症例では、大脳皮質、線条体、淡蒼球ではグリア細胞優位にタウ蛋白が蓄積し、脳幹や小脳歯状核では神経細胞優位に蓄積する傾向があった(表 3)。一方、G-B 染色ではこのような部位ごとの優位性の違いが認めにくくなっていた(表 4)。これは、神経細胞へのタウ蓄積がアルツハイマー病で認められるところの pre-tangle<sup>23)</sup>の状態であり、嗜銀性が弱いためと考えられた。

近年、タウオパチーや  $\alpha$ -シヌクレイノパチーなど、病的蛋白の蓄積が原因となる神経変性疾患において、原因蛋白の伝播によって病変部位が広がるという考え方がある<sup>24)</sup>。ごく最近、レビー小体病と多系統萎縮症の原因蛋白である  $\alpha$ -シヌクレインについて興味深い知見が報告された<sup>25)</sup>。この二つの変性疾患はどちらも  $\alpha$ -シヌクレインが細胞内

に蓄積するが、レビー小体病は主に神経細胞に、多系統萎縮症はオリゴデンドロサイトに封入体が形成される。Pengらは、それぞれの細胞に蓄積する $\alpha$ -シヌクレインの分子の形態や性質が異なっており、多系統萎縮症においては、オリゴデンドロサイトが自ら分子の構造を変化させて蓄積し、この分子が同種の細胞に伝播することを見出した<sup>25)</sup>。このことは、細胞種ごとに親和性の高い $\alpha$ -シヌクレイン分子があることを示している。同じように、病的蛋白が蓄積するタウオパチーにおいてもこのような現象が認められる可能性がある。我々の観察に照らし合わせると、大脳皮質や基底核ではグリア細胞に、脳幹や小脳歯状核では神経細胞に親和性のあるタウ分子が優位に蓄積している可能性が考えられる。神経細胞優位にタウが蓄積するアルツハイマー病患者の画像解析では、神経細胞同士の連絡が豊富な部位にタウの蓄積が多くなるが、PSPではその傾向が認められなかったと報告されている<sup>26)</sup>。我々の観察結果は、PSPでは神経細胞とグリア細胞の両者にタウが蓄積し広がってゆくことが重要であり、神経細胞の連絡回路だけではなく、タウ分子の異なる細胞への親和性の違いが伝播経路を規定するひとつの要因であること示唆していると思われた。今後、臨床経過の長短を含め、多くの症例で、蓄積しているタウ分子の違いを部位ごとに検討することが必要である。

我々が先に報告したPSP-PNLA症例は、経過が長く末期まで寝たきりにならないことが多く、その病理組織学的所見には、変性部位が限局し典型的なTAsとは異なる形態のeTAsが認められるという特徴があった<sup>13)</sup>。今回のPSP 5例の検討では、eTAsの出現はなく、全例で比較的広い部位にタウの蓄積を認めた。このことから、対象群の中にPNLAは含まれておらず、病初期からPSPとPNLAは区別されるものと考えられた。我々の5症例は早期のPSP病変とその広がり方についてひとつの示唆を与えるものであるが、症例数が少ないため、さらに多数例での検討が必要である。初期（症状を呈さず死亡）～早期の症例を検討することで病変がどこから始まり、どのように広がるか、ひいてはタウの伝播と臨床型との相互の連関が明らかになるものと思われる。

## 結語

今回検討した5症例では、変性部位は大脳基底核や黒質、青斑核に限局しており、症状との関連が認められた。また、タウ蛋白の蓄積は変性部位を越えて広範であることがわかった。タウの分布の程度には個人差があるが、タウの蓄積に多寡があることは、それが経過とともにその部位の変性に影響を与えるようになることが考えられる。このことはPSPの臨床的多様性と関係しているのかもしれない。また、タウ蛋白は大脳皮質や大脳基底核はグリア細胞優位に、脳幹や小脳歯状核では神経細胞優位に蓄積している傾向があった。このことは、グリア細胞や神経細胞それぞれに親和性のあるタウ分子の存在を示唆しており興味深い。今後さらに症例数を増やして、それぞれの臨床型と神経細胞脱落、タウ蛋白蓄積部位のひろがりを対比させ、臨床型に影響する因子が何かを調べるとともに、蓄積するタウ分子の解析が必要と考えた。

## 謝辞

本研究に際しご指導を賜りました新潟大学脳研究所病理学分野の柿田明美先生、豊島靖子先生、高橋均先生、清水宏先生、他田真理先生に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Respondek G, Levin J and Hoglinger GU: Progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: clinicopathological concepts and therapeutic challenges. *Curr Opin Neurol.* 31: 448-454, 2018.
- 2) Steele JC, Richardson JC and 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.
- 3) Golbe LI and Ohman-Strickland PA: A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain.* 130: 1552-1565, 2007.
- 4) Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, D'Olehaberriague L, Chaudhuri KR and Pearce RK: Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 60: 615-620, 1996.
- 5) Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ: Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain.* 128: 1247-1258, 2005.
- 6) Donker Kaat L, Boon AJ, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC: Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 69: 723-729, 2007.
- 7) Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T and Lees AJ: Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 22: 2235-2241, 2007.
- 8) Komori T, Arai N, Oda M, Nakayama H, Mori H, Yagishita S, Takahashi T, Amano N, Murayama S, Murakami S, Shibata N, Kobayashi M, Sasaki S and Iwata M: Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta*

- Neuropathol. 96: 401-408, 1998.
- 9) Dickson DW: Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol.* 246 Suppl 2: II6-15, 1999.
  - 10) Hassan A, Parisi JE and Josephs KA: Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase.* 18: 478-488, 2012.
  - 11) Josephs KA, Boeve BF, Duffy JR, Smith GE, Knopman DS, Parisi JE, Petersen RC and Dickson DW: Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase.* 11: 283-296, 2005.
  - 12) Sakai K and Yamada M: Early-stage progressive supranuclear palsy with degenerative lesions confined to the subthalamic nucleus and substantia nigra. *Neuropathology.* 31: 77-81, 2011.
  - 13) Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A and Takahashi H: Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathol.* 26: 155-166, 2016.
  - 14) Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Muller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I, Movement Disorder Society-endorsed PSPSG: Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 32: 853-864, 2017.
  - 15) Braak H and Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82: 239 – 259, 1991
  - 16) Kovacs GG, Lee VM and Trojanowski J Q: Protein astroglipathies in

- human neurodegenerative diseases and aging. *Brain Pathol.* 27: 675-690, 2017.
- 17) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamanouchi H and Murayama S: Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 63: 911-918, 2004.
  - 18) Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, van Swieten JC, Troakes C, Al Sarraj S, Gelpi E, Gaig C, Tolosa E, Oertel WH, Giese A, Roeber S, Arzberger T, Wagenpfeil S and Hoglinger GU: The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord.* 29: 1758-1766, 2014.
  - 19) Braak H and Del Tredici K: The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 121: 171-181, 2011.
  - 20) Ling H, Kovacs GG, Vonsattel JP, Davey K, Mok KY, Hardy J, Morris HR, Warner TT, Holton JL and Revesz T: Astroglial pathology predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. *Brain.* 139: 3237-3252, 2016.
  - 21) Yoshida K, Hata Y, Kinoshita K, Takashima S, Tanaka K and Nishida N: Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes: a forensic autopsy series. *Acta Neuropathol.* 133: 809-823, 2017.
  - 22) Kovacs GG, Xie SX, Robinson JL, Lee EB, Smith DH, Schuck T, Lee VM and Trojanowski JQ: Sequential stages and distribution patterns of aging-related tau astroglial pathology (ARTAG) in the human brain. *Acta Neuropathol Commun.* 6: 50, 2018.
  - 23) Banerjee, C. et al. Accumulation of abnormally phosphorylated tau precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 477: 90-99, 1989.
  - 24) Goedert M, Masuda-Suzukake M. and Falcon B: Like prions: the propagation of aggregated tau and alpha-synuclein in neurodegeneration. *Brain.* 140: 266-278, 2017.
  - 25) Peng C, Gathagan RJ, Covell DJ, Medellin C, Stieber A, Robinson JL, Zhang

- B, Pitkin RM, Olufemi MF, Luk KC, Trojanowski JQ and Lee VM: Cellular milieu imparts distinct pathological alpha-synuclein strains in alpha-synucleinopathies. *Nature*. 557: 558-563, 2018.
- 26) Cope TE, Rittman T, Borchert RJ, Jones PS, Vatansever D, Allinson K, Passamonti L, Vazquez Rodriguez P, Bevan-Jones WR, O'Brien JT and Rowe JB: Tau burden and the functional connectome in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 141; 550–567, 2018.

## 図説明文

図 1. 変性程度の評価例。0: 変性無し、1: 軽度、2: 中等度。上丘。H&E 染色、Bar = 50 $\mu$ m.

図 2. リン酸化タウ陽性構造物蓄積の半定量的評価。1: 軽度、2: 中等度、3: 高度。上段: 神経細胞内封入体 (NFT)、中段: アストロサイト内封入体 (TA)、下段: オリゴデンドロサイト内封入体 (CB)。すべて視床下核。免疫組織化学染色。Bar = 50 $\mu$ m.

図 3. 嗜銀性構造物の半定量的評価。1: 軽度、2: 中等度、3: 高度。上段: NFT (動眼神経)、中段: TA (上丘)、下段: CB (視床)。Gallyas-Braak 銀染色。Bar = 50 $\mu$ m.



图1

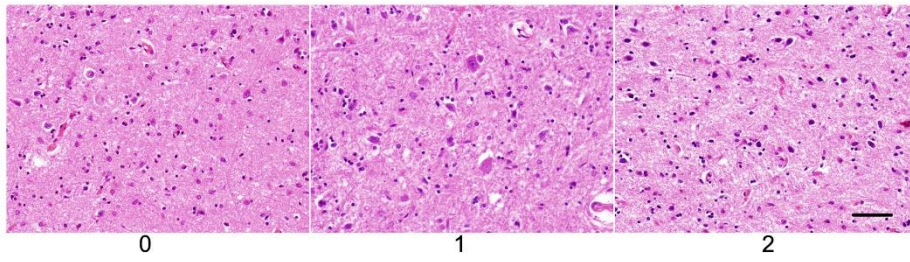


图2

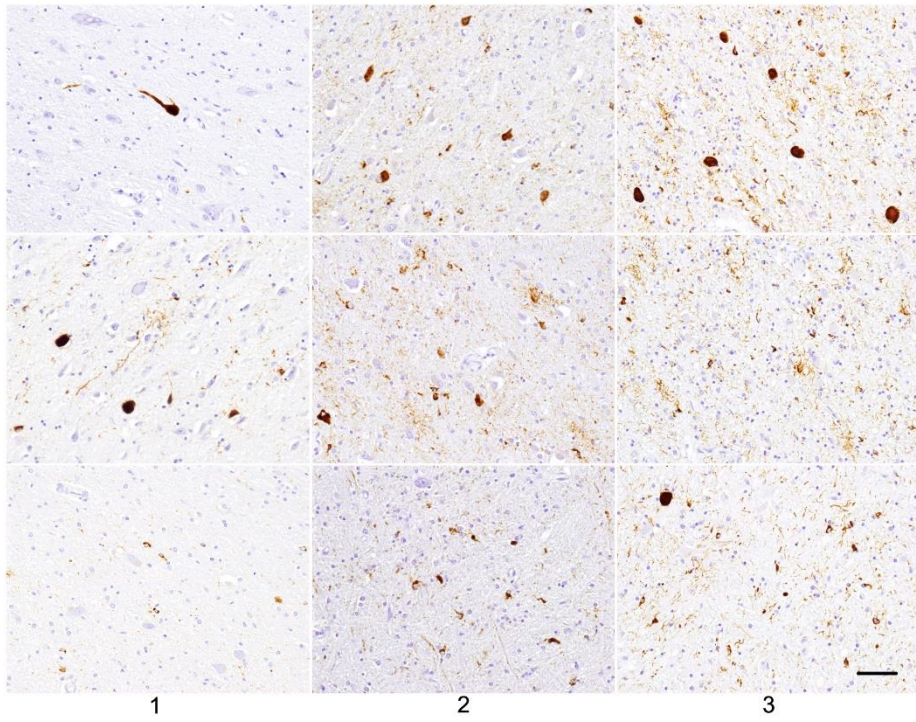


图3

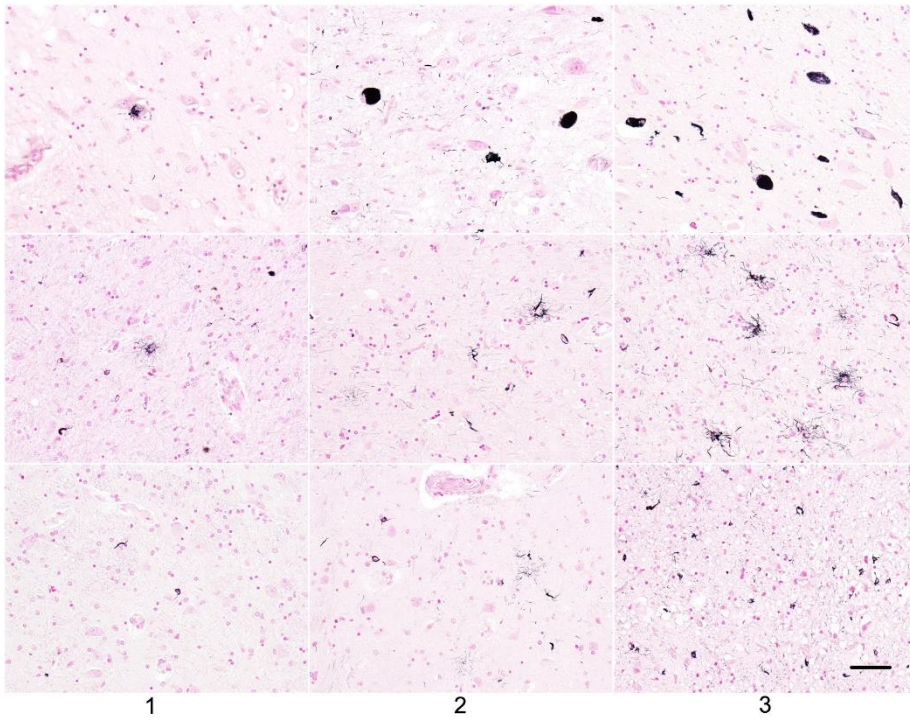


表 1. 臨床症状 (MDS 診断基準<sup>14)</sup>による評価)

症例	1	2	3	4	5
経過	1年	1年	2年3か月	3年	3年
眼球運動制限	O1	O1	O1		O1
姿勢反射障害		P1	P2	P1	P1
アキネジア	A2		A2		A2
認知機能障害					C1
画像所見	IF1	IF1	IF1		IF1
嚥下障害	CC3		CC3	CC3	CC3
<b>PSP 臨床型<sup>14</sup></b>	prob PSP-P	prob PSP-RS	prob PSP-RS	s.o. PSP-PI	prob PSP-RS
<b>死因</b>	肺炎	脳梗塞	肺炎	肺炎	呼吸不全

prob PSP-P: probable PSP with parkinsonism

prob PSP-RS: probable PSP with Richardson's syndrome

s.o. PSP-PI: suggestive of PSP with postural instability

表2. 変性部位と程度

症例	1	2	3	4	5
脳重 (g)	1,110	1,520	1,250	1,110	1,190
<b>大脳皮質</b>					
前頭葉	0	0	0	0	1
運動野	1	0	1	2	1
側頭葉	0	0	0	0	0
頭頂葉	0	0	0	0	0
後頭葉	0	0	0	0	0
<b>皮質下核</b>					
被殻	0	0	0	0	0
尾状核	0	0	0	0	0
淡蒼球	1	1	1	1	1
視床	0	0	0	0	1
視床下核	1	1	1	1	1
扁桃体	1	NA	0	0	0
<b>脳幹</b>					
上丘	1	1	0	1	2
動眼神経核	1	0	0	0	1
赤核	0	0	1	0	1
黒質	2	2	2	1	2
青斑核	1	1	2	1	2
橋被蓋	1	0	0	1	1
橋底部	1	0	0	0	0
延髄被蓋	2	0	0	0	1
下オリーブ核	0	0	0	1	0
<b>小脳</b>					
小脳皮質	0	0	0	0	0
歯状核	1	1	1	1	2
スコア合計	14	7	9	10	17

評価スコア 0: 変性なし、1: 軽度、2: 中等度

全例で変性が認められた部位

症例によって差がある部位

表3. AT-8 の蓄積部位と程度

症例	1			2			3			4			5			スコア 合計
	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	
<b>大脳皮質</b>																
前頭葉	0	1	1	1	0	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	15
運動野	1	2	1	2	1	1	2	2	2	2	3	3	1	2	1	26
側頭葉	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
頭頂葉	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	16
後頭葉	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
<b>皮質下核</b>																
尾状核	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	19
被殻	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	12
淡蒼球	1	0	1	1	1	2	2	2	3	1	2	2	1	1	3	23
視床	0	0	0	2	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	2	17
視床下核	1	0	0	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	28
扁桃核	1	0	0	NA	NA	NA	2	1	1	2	0	0	2	1	1	11
<b>脳幹</b>																
上丘	0	1	1	1	0	1	2	1	2	1	3	3	1	3	2	22
動眼神経核	1	0	1	2	0	1	2	1	1	1	2	2	2	1	1	18
赤核	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	17
黒質	1	0	1	2	1	3	2	2	2	3	2	2	2	1	1	25
青斑核	1	0	1	2	0	1	2	1	2	3	1	1	2	0	1	18
橋被蓋	1	0	0	1	0	2	2	2	2	1	2	2	2	1	1	19
橋底部	1	0	1	2	1	1	3	1	1	3	0	1	2	0	1	18
延髄被蓋	1	0	0	1	1	2	3	1	1	2	1	2	2	1	2	20
下オリーブ核	0	0	0	1	1	1	2	1	1	2	1	2	2	1	0	15
<b>小脳</b>																
小脳皮質	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	7
歯状核	1	0	1	1	0	1	2	1	1	2	0	1	2	1	1	15
Braak & Braak <sup>15)</sup>																
NFT/SP stage																
III/0			none			III/C			III/C			III/C				

評価スコア 0: 蓄積なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度

タウ陽性構造物が多い部位 (≧25) ;

グリア細胞優位

神経細胞優位

表4. Gallyas-Braak法による嗜銀性構造物の分布と程度

症例	1			2			3			4			5			スコア 合計
	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	NFTs	TAs	CBs	
<b>大脳皮質</b>																
前頭葉	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2	15
運動野	0	1	1	1	1	2	1	1	2	1	2	2	1	1	1	18
側頭葉	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	8
<b>皮質下核</b>																
尾状核	1	1	0	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2	19
被殻	0	0	0	1	1	2	1	2	1	0	1	1	1	2	2	15
淡蒼球	0	0	0	1	1	3	2	2	3	1	1	2	1	1	2	20
視床	1	0	0	2	2	3	2	1	2	1	1	1	1	1	2	20
視床下核	0	0	0	3	2	3	3	2	3	2	1	2	2	2	1	26
扁桃体	1	0	0	NA	NA	NA	1	1	1	1	0	1	1	1	1	9
<b>脳幹</b>																
上丘	1	0	0	NA	NA	NA	1	2	2	0	1	3	1	3	3	17
動眼神経核	1	0	1	NA	NA	NA	3	2	2	1	0	1	2	1	2	16
赤核	0	0	0	2	1	3	2	1	2	1	1	2	1	2	3	21
黒質	1	0	0	3	0	3	2	1	2	2	0	2	2	1	2	21
青斑核	2	0	1	3	1	2	2	0	2	2	0	2	2	1	2	22
橋被蓋	1	0	1	2	1	2	2	1	2	1	0	2	1	0	2	18
橋底部	0	0	0	2	0	2	2	0	1	1	0	1	1	0	1	11
延髄被蓋	1	0	0	2	2	2	2	0	2	2	1	2	2	0	2	20
下オリーブ核	0	0	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	21
<b>小脳</b>																
小脳皮質	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯状核	1	0	0	1	1	2	1	1	1	2	0	2	1	1	2	16

評価スコア 0: 蓄積なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度

最も多い場所(≧25);

グリア細胞優位

神経細胞優位