

【背景と目的】 進行性核上性麻痺 (PSP) は 1964 年に初めて疾患概念が確立された。垂直性眼球運動障害、仮性球麻痺、体幹に強い筋固縮、認知症を主徴とし、病理学的には線条体、淡蒼球、視床下核、黒質、橋、延髄に神経細胞脱落、グリオシスを認めることが特徴である。

神経変性疾患では、臨床症状を来す何年も前から病理学的な変化が生じている可能性がある。この臨床症状を認めないが病理学的変化を有する「preclinical stage」は病態や治療を検討する上で非常に重要と考えられる。

PSP と同様、神経変性疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病では病理学的には変化を認めるが臨床症状を呈さない preclinical stage の存在が既に指摘されている。

PSP の変性部位では神経細胞脱落、グリオシスに加え、神経細胞やグリア細胞に異常リン酸化 4 リピータウ (RD4) が沈着することが知られている。連続剖検例において RD4 免疫染色で中脳に RD4 陽性神経原線維変化 (NFT)、pretangle、tufted astrocyte を認めた症例に対し、脳幹、基底核、小脳の神経病理学的評価を行う。これらの病理学的変化を PSP 早期病変と定義し、PSP 早期病変の神経病理学的特徴を評価する。また、連続剖検例における頻度を調べる。

【方法】 高齢者連続開頭剖検 340 例のうち 324 例で剖検時、中脳を一部採取し、4%パラホルム固定した。免疫染色を行い、RD4 陽性・3 リピータウ (RD3) 陰性の神経原線維変化(NFT)、pretangle、tufted astrocyte を認めた症例を抽出した。該当症例の被殻、淡蒼球、視床下核、中脳、小脳、橋、延髄に抗リン酸化タウ抗体 (AT8) 免疫染色を行い、各部位での NFT、pretangle、tufted astrocyte を半定量的に評価した。全ての症例において、老年性変化の評価のため、アミロイド、リン酸化 α シヌクレイン、リン酸化タウ、リン酸化 TDP-43 の免疫染色を行った。

二名の神経内科医がカルテを後方視的に確認し、認知症、パーキンソニズム、眼球運動障害の有無を評価した。

【結果】 324 例中 35 例に中脳に RD4 陽性 NFT、pretangle、tufted astrocyte を認め、うち 5 例は神経病理学的に PSP と診断され、1 例が大脳皮質基底核変性症 (CBD) と診断された。中脳に RD4 陽性 NFT、pretangle、tufted astrocyte を認めたが PSP あるいは CBD の診断基準を満たさなかった 29 例のうち 8 例は高度な老年性変化を伴わなかった。

RD4 免疫染色では 29 例全ての症例で黒質に NFT、pretangle を認めた。tufted astrocyte は黒質、赤核、中脳水道周囲灰白質、上丘のいずれの部位でも認められた。

AT8 免疫染色の結果では、29 例中 20 例で視床下核に NFT、pretangle を認め、18 例で淡蒼球に NFT、pretangle を認めた。Tufted astrocyte は被殻で 8 例、黒質で 6 例、視床下核で 5 例に認めた。

29 例のうち他の老年性変化を伴わない 8 例とタウオパチーであるアルツハイマー病、嗜

銀顆粒性認知症を合併したそれぞれ 10 例を比較するとアルツハイマー病合併例では小脳歯状核、被殻により多くの NFT、pretangle を認め、嗜銀顆粒性認知症合併例では視床下核、橋核により多くの NFT、pretangle を認めた。一方、tufted astrocyte は他のタウオパチーを合併していても出現頻度に差は見られなかった。

他の老年性変化を伴わない 8 例の臨床症状は、1 例で認知症およびパーキンソニズムを認め、1 例で軽度の認知機能障害を認めた。眼球運動障害は全ての症例で認めなかった。

【考察】324 例中 29 例が中脳に PSP に特徴的な病理マーカーである RD4 陽性 NFT、pretangle、tufted astrocyte を認めたが PSP あるいは CBD の診断基準を満たさなかった。以上より、この 29 例は PSP 早期病変の可能性があると考えられた。これは 9.0% の頻度であり、同期間に病理学的に PSP と診断された症例の 5.8 倍の頻度であった。海外疫学研究において臨床的な PSP の頻度は人口 100000 人に対し 1-5 名との報告があり、今回の結果は過去の報告と比較しても非常に高い数値であった。

PSP 早期病変では黒質、視床下核、淡蒼球に NFT、pretangle を認める頻度が高く、この所見が PSP の特徴的な早期病理変化である可能性がある。しかし、アルツハイマー病、嗜銀顆粒性認知症を合併した PSP 早期病変においても同部位で NFT、pretangle が観察される頻度は高く、他のタウオパチーの影響を排斥することは困難であった。なお、tufted astrocyte は PSP で特異的な所見ではあるが、今回の PSP 早期病変では出現頻度は低かった。

【結論】連続剖検例から病理学的アプローチで PSP 早期病変と考えられるグループを抽出した。今回抽出したサブグループは preclinical PSP を反映している可能性があり、PSP の病態解明に重要な役割を担うと考えられる。今後はさらに、生化学的、遺伝学的な検討を加え、PSP 早期病変としての位置付けを確立する必要がある。