

進行性核上性麻痺とは

饗場 郁子 齋藤由扶子 松岡 幸彦

要旨 進行性核上性麻痺は、1996年に国際的な臨床診断基準が提唱され、本邦ではパーキンソン病関連疾患として、2003年から大脳皮質基底核変性症とともに厚生労働省特定疾患治療研究事業（特定疾患）に加えられることとなった。パーキンソニズムを呈する神経変性疾患であるが、進行が速く、臨床症候もパーキンソン病とは異なる部分が多い。その臨床特徴は、初期からみられる易転倒性、垂直性核上性注視麻痺、体幹部や頸部に強い固縮、前頭葉徴候・前頭葉性の認知障害、進行性の言語障害・嚥下障害などである。

(キーワード：進行性核上性麻痺，臨床症候，パーキンソニズム)

WHAT DISEASE IS PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY ?

Ikuko AIBA, Yufuko SAITO and Yukihiro MATSUOKA

(Key Words : progressive supranuclear palsy, clinical signs and symptoms, parkinsonism)

進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy ; PSP) は、1964年 Steele, Richardson, Olszewski が9例の臨床例うち7例の剖検例を報告し、パーキンソン病 (PD) とは異なる神経変性疾患として臨床病理学的に疾患概念が確立された¹⁾。原著における臨床特徴は、その表題にも記されたように、垂直性注視麻痺すなわち随意性の眼球運動障害、とくに下方視が障害されること、仮性球麻痺、頸部ジストニア、痴呆であると記載された。また、病理学的には淡蒼球-視床下核、歯状核-赤核、黒質、脳幹被蓋に神経細胞脱落やグリオ-シス、および神経原線維変化が認められるとされた¹⁾。近年、神経原線維変化は異常リン酸化タウ蛋白であることが明らかにされ、PSPは現在、tauopathyとして位置づけられている。また、PSPでは神経細胞のみならず、グリア細胞内にも様々な形態でタウ蛋白が蓄積されていることが確認され、とくに“tuft-shaped astrocytes”は進行性核上性麻痺に特徴的な所見であることが病理学的な研究から明らかになった²⁾。また、これらの研究によりPSPの病変部位は、従来考えられていた部位よりも広汎であることがわかってきた。

欧米では、PSPの臨床病理学的研究をもとに、病理

学的診断基準が1994年、臨床診断基準 (NINDS-SPSPの臨床診断基準)⁴⁾が1996年に提唱された。本邦では、PSPはパーキンソン病関連疾患として、2003年から大脳皮質基底核変性症とともに厚生労働省特定疾患治療研究事業（特定疾患）に加えられることとなった。これは「神経変性疾患に関する調査研究班」葛原茂樹班長、および「神経疾患の予防・診断・治療に関する研究班 (神経臨床研究湯浅班)」湯浅龍彦班長のご尽力によるものである。神経臨床研究湯浅班 (以下湯浅班) は、本邦で剖検診断されたPSPの特徴を調査し (図1)、NINDS-SPSPの臨床診断基準よりも感度がよく、特異度がほぼ同等の臨床診断基準を提唱し、各々の項目は特定疾患診断書において、PSP診断基準の主要項目として採択された (表1)。

PSPはパーキンソン病関連疾患に分類されているようにパーキンソニズムを呈する神経難病であるが、その臨床特徴はPDとは異なる部分が多い。本章ではPSPの臨床特徴について概説したい。

発症年齢および発症時の症状

発症年齢は欧米、本邦ともに平均で60歳代という報

国立病院機構東名古屋病院神経内科
別刷請求先：饗場郁子 国立病院機構東名古屋病院神経内科
〒465-8620 名古屋市名東区梅森坂5-101
(平成17年7月11日受付)
(平成17年9月16日受理)

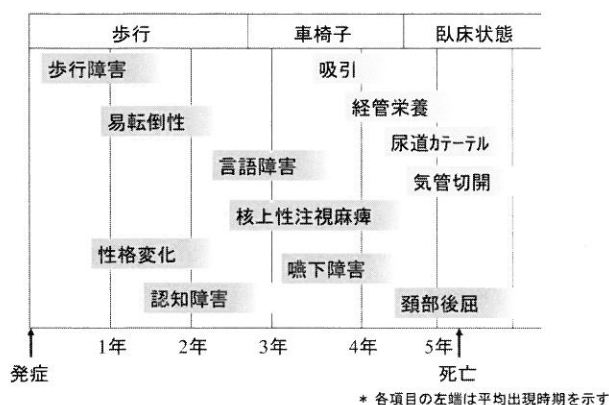


図 1 剖検例における進行性核上性麻痺の臨床経過 (湯浅班調べ)

表 1 湯浅班の PSP 臨床診断基準

大前提：40歳以降の発症で、緩徐進行性であること
主要症候： <ul style="list-style-type: none"> ・垂直性核上性眼球運動障害 ・発症早期（概ね1-2年以内）からの姿勢の不安定さや易転倒性 ・体幹部や頸部に強い対称性の無動・強剛
副症候・検査所見： <ul style="list-style-type: none"> ・進行性の構音障害や嚥下障害 ・前頭葉性の特徴*を有す進行性の認知障害 （*思考の緩慢、抽象化や概念化の障害、人格の変化、把握反射、探索反応、模倣行動、使用行動、語彙の流暢性低下など） ・画像所見（CTあるいはMRI）：中脳被蓋部の萎縮 脳幹部の萎縮 第3脳室の拡大 のうち1項目以上
除外項目： <ul style="list-style-type: none"> ・著しく且つ初期からの自律神経障害 ・著明な多発ニューロパチー ・皮質性感覚障害や alien hand 徴候 ・著しい非対称性
判定： <p>除外項目に抵触せず、大前提を満たすもので</p> <p>Probable PSP：主要症候3項目を満たすもの</p> <p>Possible PSP：主要症候2項目と副症候・検査所見のうちの1項目以上を有するもの</p>

告が多い⁵⁾。東名古屋病院の45例の検討でも発症年齢は平均64.9歳であった⁶⁾。性別は男性に多いという報告が多い^{5) 6)}。

発症時の症状で多いのは、易転倒性や歩行障害であり、ついで動作緩慢、構音障害などが多く、頻度は少ないが異常行動、眼症状、嚥下障害も認められる^{5) 6)}。

臨床特徴

PSPの臨床特徴は、易転倒性、垂直性核上性注視麻痺、

痺、パーキンソニズム、前頭葉徴候・前頭葉性認知障害、構音・嚥下障害などである。これらについて以下に概説する。

①易転倒性

PSPの第一の臨床特徴は、とにかくよく転ぶことである。パーキンソン病と違って初期からよく転び、転び方がダイナミックで、バランスを失った時に上肢で防御するという反応が起きないため、顔面直撃による外傷（顔面の皮下血腫あるいは慢性硬膜下血腫など）を負うことがしばしばである。PSPの半数以上は発症1年以内に転倒を繰り返すと報告されており⁷⁾、NINDS-SPSPの国際臨床診断基準でも“発症1年以内の転倒を伴う姿勢の著明な不安定さ”は必須項目の1つに挙げられている⁴⁾。PSPではPDに比べ転倒する頻度が高く、歩行可能な時期のみでなく、車椅子レベルになっても転倒は多く、さらに臥床状態になってもベッドからの転落が起きる⁸⁾。これはPSPの転倒が、単に姿勢反射障害のみに起因しているのではなく、前頭葉性認知障害すなわち、注意力、洞察力が低下し危険に対する認知力が低下し、環境依存的に行動するために、頻回かつダイナミックな転倒につながっている。また、前頭葉徴候（把握反射、視性探索反応など）のため、ベッド周囲においてあるものに手が伸びつかもうとして、ベッド柵を乗り越えて、あるいはベッド柵を自分ではずして転落することがある。転倒にともない外傷を合併する頻度も多い⁸⁾。（転倒防止については本誌村井論文を参照していただきたい）

PSPの歩行障害はパーキンソン病の小刻み、前傾歩行とは異なっている。すくみ足、突進現象などパーキンソン病と共通点もあるが、不安定歩行、開脚歩行など様々である。不安定で開脚歩行となるため小脳が障害されたときの歩き方と似ており、脊髄小脳変性症と診断される場合がある。

②垂直性核上性注視麻痺

進行性核上性麻痺という疾患名は“進行性”の“核上性注視麻痺”の意味である。これは「随意性の眼球運動は障害されるが頭位変換眼球反射（頭部を他動的に動か

せば眼球は動く)は保たれる」というもので、眼球運動の核以遠は障害されていないことを示し、“核上性麻痺”と呼ばれる。注視麻痺の方向としては、まず上方向への障害が出現し、その後下方視への障害が出現する⁷⁾。進行すると水平方向も障害され、眼球の位置異常もともなう。上方視の障害は加齢でも生じるので、下方視の障害がPSPの特徴である^{4) 7)}。この注視麻痺は発症初期には認められないことを念頭に置く必要がある。また、注視麻痺が出現しなかった例も報告されている⁹⁾。

③パーキンソニズム

PSPのパーキンソニズムはPDのパーキンソニズムとかなり異なる。まずPDでは頸部、体幹より四肢に強い固縮があるが、PSPでは逆に四肢よりも頸部や体幹に強い固縮があり^{1) 7)}、これを体軸性固縮と呼ぶ。初期には無動が認められても頸部、四肢ともにまったく固縮が認められない場合が多く、むしろ筋トーンが低下していることもある⁵⁾。末期においても、頸部、体幹には高度の固縮がみられても、四肢の固縮は軽度で四肢を活発に動かす患者も多い。動作緩慢が認められるが、一見無動にみえる患者が突然立ち上がったたり、突発的な行動を起こすことがあるので注意が必要である。これはPSPの無動が単に動作緩慢によるのではなく、前頭葉性の無動、すなわち動作を開始するスイッチが入っていない状態であるため、いったんスイッチが入ると突発的な行動をとる。PSP患者が突然立ち上がって後方へひっくり返る現象は“ロケットサイン”と呼ばれている¹⁰⁾。

PSPの姿勢はPDのように前傾前屈の場合もあるが、初期には姿勢がよく、頸部から下は側面からみるとまっすぐであることが多い。進行期になると頸部が後屈する。頸部後屈は原著で強調されたが、実際にみられるのは進行期になってからであることに注意する必要がある。

④前頭葉徴候・前頭葉性の認知障害

病理学的研究から、PSP病変は大脳皮質、とくに前頭葉に広がっていることが明らかにされた¹¹⁾。PSPでは把握反射、視覚性探索反応(目の前のものを手をのばしてつかむ)、模倣行動(指示されないのに目の前の動作をまねる)、使用行動(指示されないのに目の前の道具を使う)などの前頭葉徴候が初期から高頻度で出現するのが特徴である⁷⁾。PSPは皮質下性痴呆¹²⁾と位置づけられてきたが、その本質は前頭葉性痴呆である。動作の開始障害(無動、無言)、終了の障害(保続)、行為の抑制障害(前述の模倣行動、使用行動)、環境依存的行動などが出現する。アルツハイマー病などと異なり、見当識障害や、記憶力障害はあっても軽いのが特徴である。長谷川式簡易知能評価スケールの下位項目では、前頭葉の

機能低下を示す“語彙の流暢性(野菜の名前)”の得点が初期から落ち、アルツハイマー病やレビー小体型痴呆などで初期から障害される“記憶の遅延再生”の項目は比較的よく保たれる。うつ病的になる例も報告されているが、一般的には病識が乏しく、深刻感がない、屈託がなく、多幸的である点で、PDとは対照的である。

⑤言語障害・嚥下障害

PSPでは言語障害・嚥下障害が出現する。PSPの言語障害は、初期から認められることが多く⁷⁾、出現時期(中央値)は2-3.4年と報告されている^{13) 14)}。言語障害のtypeとしては、slurred(不明瞭)、無言、小声、吃音、構音障害、爆発性、大声、同語反復、反響言語、早口などさまざまである。この中で最も多いのはslurred speechで、一見脊髄小脳変性症のような言語障害になる。

PSPにおける嚥下障害は、初期には少なく⁷⁾、出現時期(中央値)は3.5-4.4年と報告され^{13) 14)}、経管栄養が必要となるのに7年3ヵ月(中央値)と報告されている¹⁵⁾。初期の嚥下障害はPSPの生命予後に影響を与える要因であり^{6) 7)}、videofluorographyを含めた病態の評価および治療が重要である(詳細は第6章「PSPの飲み込みの特徴と食事のサポート」を参照していただきたい)。

⑥小脳症状

小脳はPSPの主病変部位であり¹⁾、歯状核では神経細胞脱落、グルモース変性、小脳白質にはcoiled bodiesなどのグリア細胞内封入体が観察される。症例によってはプルキンエ細胞も減少する。PSPの臨床症候の中には、小脳症状が少なからず存在する。前述の言語障害の特徴もslurredが多い、歩行障害もwide-basedで不安定であり、さらに初期には四肢の固縮はなく、筋トーンが低下していることもある。このような症候があることから初期には脊髄小脳変性症と臨床診断される場合が少なくない。病理学的に小脳病変が高度の場合は、臨床的に四肢の小脳性運動失調を呈し、画像上小脳萎縮をきたす例も存在する¹⁶⁾。

機能予後・生命予後・死因

PSPではADL低下の進行は速く、湯浅班における剖検例の検討では車椅子が必要となるのは発症から2.7年、臥床状態になるのは4.6年であった(図1)。PSPの平均罹病期間は5-9年という報告が多いが、1年から24年と症例によりかなりの差がみられる。50%生存期間はわれわれの臨床例の検討では6年⁶⁾、湯浅班の剖検例での検討は5.3年であった。死因は肺炎が最も多く、その他の感染症、心血管疾患、窒息、悪性腫瘍、突然死なども報告されている^{6) 7)}。生命予後に関しては、性、発症年

齢は生命予後には影響しないという報告が多く、発症早期に嚥下障害がある場合は、生命予後が不良である⁶⁾⁷⁾。

おわりに

PSPはPDに比べ頻度が少なく、臨床医の認識が十分だったとはいえない。2003年に特定疾患に指定され、ようやく行政、臨床医、患者家族に認知されるようになってきた。PSPのかかえる諸問題はまだまだ山積しており、患者家族のQOL向上のためにさらに研究を積み重ねることが必要である。

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) Komori T, Arai N, Oda M et al : Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* **96** : 401-408, 1998
- 3) Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D et al : Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* **44** : 2015-2019, 1994
- 4) 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
- 5) 饗場郁子, 齋藤由扶子, 奥田 聡ほか : 剖検例からみた進行性核上性麻痺臨床像. 特集, 進行性核上性麻痺 (PSP) - その I. *神経内科* **56** : 143-149, 2002
- 6) 饗場郁子, 齋藤由扶子, 玉腰暁子ほか : 進行性核上性麻痺の生命予後. *臨神経* **45** : 565-570, 2005
- 7) Litvan I, Mangone CA, McKee A et al : Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival : a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **61** : 615-620, 1996
- 8) 村井敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子ほか : 進行性核上性麻痺患者の転倒・転落 - 多施設共同研究 -. *医療* **58** : 216-220, 2004
- 9) Daniel SE, de Bruin VMS, Lees AJ : The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy) : a reappraisal. *Brain* **118** : 759-770, 1995
- 10) Litvan I : Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Bailliere's Clin Neurol* **6** : 167-185, 1997
- 11) Hauw JJ, Verny M, Delaere P et al : Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging. *Neurosci Lett* **119** : 182-186, 1990
- 12) Albert ML, Feldman RG, Willis AL : The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **37** : 121-130, 1974
- 13) Müller J, Wenning GK, Verny M et al : Progression of dysarthria and dysphasia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol* **58** : 259-264, 2001
- 14) Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS et al : Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* **38** : 1031-1034, 1988
- 15) Goetz CG, Leurgans S, Lang AE et al : Progression of gait, speech and swallowing deficits in progressive supranuclear palsy. *Neurology* **60** : 917-922, 2003
- 16) 饗場郁子, 齋藤由扶子, 安田武司ほか : 小脳性運動失調の目立った進行性核上性麻痺の1剖検例. 特集, 進行性核上性麻痺 (PSP) - その II : 短報集. *神経内科* **56** : 230-233, 2002