

---

---

# PA と PSP の重要な鑑別点

## The important points for distinction PA and PSP

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 神経病態内科学

倉田 智子\* 林 健\* 宮崎 一徳\* 森本 展年\*  
太田 康之\* 武久 康\* 永井 真貴子\* 瓦林 毅\*  
神谷 達司\* 東海林 幹夫\* 阿部 康二\* (教授)

倉敷平成病院神経内科

高尾 芳樹\*\* (副院長)

脳神経センター大田記念病院神経内科

大田 泰正\*\*\* (理事長)

前橋赤十字病院神経内科

針谷 康夫\*\*\*\* (部長)

国立病院機構 岡山医療センター神経内科

真邊 泰宏\*\*\*\*\* (部長)

---

---

### はじめに

Progressive supranuclear palsy (PSP) は1964年、SteeleやRichardson、Olszewskiにより核上性眼球運動障害、項部ジストニア、仮性麻痺、認知症などを示し、病理学的に基底核、脳幹、小脳などに細胞脱落や神経原性変化を認める症候群と定義されている<sup>1)</sup>。一方、Pure akinesia (PA) は1974年に今井・楢林らが歩行・書字・会話など反復運動の加速とすくみを主徴とし固縮や振戦がないL-DOPAが無効のパーキンソニズムの特殊な一症候群と定義している<sup>2)3)</sup>。

本間らや水澤、湯浅ら、Matsuoらの報告のように初期にPAの臨床像をとり、数年後PSPに移行したとする報告があり、両者の関係について同一の

疾患と捉える風潮もある<sup>4)・6)</sup>。このため、PAとごく初期のPSPの臨床症状との異同が問題となっている。

今回、我々は当科または関連病院のPA患者、PSP患者について初診時の臨床像や検査結果(画像・生化学)の比較を行い、両者が同一疾患かどうかについて明らかにする。

### 対象と方法

1992年から2006年にかけて岡山大学附属病院、倉敷平成病院、大田記念病院で診断された15人のPA、41人のPSP患者を対象とした。

診断はPAがImai et al.が提唱したPA概念<sup>2)</sup>、PSPがNational Institute of Neurologic Disease and

---

\* Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama

\*\* Department of Neurology, Kurashiki Heisei Hospital, Kurashiki

\*\*\* Department of Neurology, Ota Memorial Hospital, Fukuyama

\*\*\*\* Department of Neurology, Maebashi Red Cross Hospital, Maebashi

\*\*\*\*\* Department of Neurology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama

Stroke7) に従った。これらの患者について神経学的所見(臨床所見)では発症年齢、性別、眼球運動、optokinetic nystagmus (OKN)、認知症(MMSE)、仮面様顔貌、構音障害、嚥下障害、腱反射亢進、Babinski 反射、固縮、すくみ足、姿勢反射障害、転倒、L-DOPA 有効性、生化学所見では髄液中HVA, tau, phosphorylated tau (ptau)、画像所見では頭部MRIにおいて中脳被蓋、前頭葉の萎縮、Ethyl cyteinate dimmer-single photon emission computed tomography (ECD-SPECT)において前頭葉、大脳基底核、frontal eye field (Area8)の血流をeasy Z-score Imaging System (eZIS)を使用して評価し、Iodine-123 meta-iodobenzyl guanidine (123I-MIBG)心筋シンチの比較も行なった。さらにPA, PSP患

者間で有意差を認めた臨床・画像所見につき、長期経過観察が可能であった患者4例で症状の変化を検討した。値は平均値±標準偏差(S.D.)で表し、統計学的処理にはStudent's t test,  $\chi^2$  testを用いた。

結果

①神経学的所見(表1)

初発症状としてはPAではすくみ足が80%であるのに対し、PSPでは歩行不安定が34%

と最も多かった。また、知能低下、MMSE、眼球運動制限、OKN、構音障害、嚥下障害、項部rigidityはPSP患者で有意に高頻度に認められた。また、有意差は認められなかったが、実際の転倒(p=0.080)はPSP患者で高頻度であった。

表1 Clinical and biochemical findings and L-DOPA response in PA and PSP patients at the first visit

	PA	PSP	p Value	
number of patients	15	41		
age	73.1 ± 2.1	73.3 ± 1.0	0.927	
gender	M:F=1:2	M:F=28:13	0.019	
period from onset to first visit hospital	7.7 ± 1.3	7.4 ± 0.6	0.820	
chief complaint at first visit	start hesitation 80%(12/15) bradykinesia 13%(2/15) gait disturbance 7% (1/15)	falls 34%(14/41) gait disturbance 20% (8/41) start hesitation 12% (5/41) tremor 10% (4/41) dementia 7% (3/41) dystonia 5% (2/41)		
dementia MMSE	dementia 8% (1/12) MMSE: 26.1 ± 1.4 (n= 10)	dementia 47% (16/34) MMSE 21.0 ± 1.3 (n= 25)	dementia 0.017 MMSE 0.005	
disturbance of EOM	33% (4/12)	95% (40/42)	p<0.001	
upward /downward gaze angles	49.4 ± 3.5/ 52.5 ± 2.7 (n= 15)	26.0 ± 2.3/ 24.9 ± 2.2 (n= 41)	elevation angle: p<0.001 depression angle: p<0.001	
OKN	good 64%(7/11), poor36%(4/11)	good 20% (3/15), poor 80% (12/15)	0.024	
masked face	53% (8/15)	56% (15/27)	0.890	
dysarthria	31% (4/13)	81% (30/37)	P<0.001	
dysphagia	29% (4/14)	60% (21/35)	0.047	
hyperreflexia	38% (5/13)	36% (14/39)	0.868	
Babinski's reflex	9%(1/11)	9% (3/33)	1.000	
rigidity	neck	0.7 ± 0.2 (n= 15)	1.4 ± 0.2 (n= 41)	0.010
	upper extremities	0.6 ± 0.1 (n= 15)	1.0 ± 0.1 (n= 41)	0.051
	lower extremities	0.5 ± 0.1 (n= 15)	1.0 ± 0.1 (n= 41)	0.069
akinesia	50% (7/14)	67% (24/36)	0.276	
start hesitation	100% (15/15)	79% (22/28)	0.053	
festination	38% (3/8)	20% (4/20)	0.334	
Postural instability	100% (15/15)	100% (32/32)	1.000	
falls	47% (7/15)	73% (24/33)	0.080	
orthostatic hypotension	0% (0/11)	10%(3/31)	0.284	
response to L-DOPA	15% (2/13)	35% (13/37)	0.181	

( ) number of cases

PA, pure akinesia; PSP, progressive supranuclear palsy; M, male; F, female; MMSE, mini mental state test; EOM, extraocular movement; OKN, optokinetic nystagmus; L-DOPA, 3,4-dihydroxyphenylalanine

表 2 Radiological findings in PA and PSP patients

			PA	PSP	p value
MRI	atrophy of frontal lobe		57% (8/14)	65% (26/40)	0.600
	atrophy of midbrain tegmentum		7% (1/14)	70% (28/40)	<0.001
SPECT	frequency	reduction in frontal lobe	50% (6/12)	78% (23/30)	0.091
		reduction at basal ganglia	0% (0/12)	20% (6/30)	0.094
MIBG	H/M ratio (early/delayed)		2.3 ± 0.1/2.2 ± 0.2 (n= 6)	2.1 ± 0.1/2.2 ± 0.1 (n= 13)	0.197/ 0.831

PA, pure akinesia; PSP, progressive supranuclear palsy; SPECT, etyl cysteinat dimmer-single photon emission computed tomography; MIBG, Iodine-123 meta-iodobenzyl guanidine; H/M ratio, heart-to-mediastinum average count ratio

## ②生化学所見 (表1)

髄液HVAはPA患者で $16.1 \pm 7.4$  ng/ml、PSP患者で $18.4 \pm 7.4$  ng/ml ( $p=0.832$ )、

髄液tauはPA患者で $46.1 \pm 13.1$  pg/ml、PSP患者で $46.2 \pm 12.8$  ng/ml ( $p=0.994$ )、

髄液ptauはPA患者で $36.8 \pm 4.4$  pg/ml、PSP患者で $32.3 \pm 3.3$  ng/ml ( $p=0.424$ ) と、すべて有意差を認めなかった。しかし、髄液tauではdementiaを認めない症例に限ってPA と PSP を比較検討した場合、有意差はないが、PSP患者でPA患者より高値を示す傾向を認めた。

## ③画像所見 (表2)

頭部MRIでは中脳被蓋の萎縮がPSP患者で有意に高頻度に認められた。前頭葉萎縮の頻度には有意差を認めなかった ( $p=0.60$ )。脳血流SPECTでは

前頭葉の血流低下の頻度はPSPで有意に高頻度であった ( $p=0.044$ )。前頭葉の血流低下部位で局在性を認めなかったため、まず、前頭葉の最も血流低下している部位におけるZ-scoreを測定したが、Z-scoreでは有意差は認めなかった ( $p=0.095$ )。PSP患者で有意に眼球運動障害を認めたため、前頭眼野での血流低下について検討を行なった。その結果、PA患者と比較してPSP患者で有意にZ-scoreが上昇していた ( $p=0.006$ )。123I-MIBG心筋シンチでは両者で有意差を認めなかった。

## ④長期経過観察が可能であった患者の神経学的所見、画像所見の変化 (表3)

知能低下、MMSE、眼球運動障害、OKN、項部rigidity、頭部MRIでの中脳被蓋の萎縮と比較したすべての項目で変化はなかった。

表 3 The changes of 3 PA patients' clinical and radiological findings during long follow-up: range of 6-8 years

	Case 1		Case 2		Case 3		Case 4	
	first visit	6 years later	first visit	7 years later	first visit	8 years later	first visit	17 years later
times of medical examination								
age	69	75	59	66	72	80	60	77
sex	F		M		M		F	
period from onset to first visit	6		22		11		0	
period of all course	12 (alive)		29 (alive)		19 (alive)		18 (dead)	
chief complaint	start hesitation		start hesitation		bradykinesia		start hesitation	
dementia	-	-	-	-	-	-	-	+
(MMSE)	30/ 30	30/ 30	N	25/ 30	N	28/ 30	N	20/ 30
eye movement elevation angle/ depression angle	30/ 30	60/ 30	60/ 60	60/ 60	60/ 30	60/ 60	30/ 60	60/ 60
OKN	good	good	N	good	good	good	N	good
rigidity (neck)	±	-	±	-	-	-	+	-
Falls	-	-	-	-	-	-	-	-
Head MRI	atrophy of midbrain		-	-	-	-	N	-

F, female; M, male; MMSE, mini mental state test; N, not evaluated; OKN, optokinetic nystagmus

考察

今回の検討でPA、PSP患者間における神経学的所見(臨床所見)の相違点を過去の報告例と比較した<sup>8)-26)</sup>。(表4)

① 神経学的所見

今回の検討と過去の報告例の共通点は、最も頻度の高い初発症状はPAがすくみ足でPSPが転倒である点、眼球運動障害、OKN障害、固縮はPSPで頻度が高い点、L-DOPAに対する反応性はPSPの方が良好である点であった。一方、性別、発症年齢、認知症、構音障害、嚥下障害、姿勢反射障害の出現頻度は異なっていた。また、転倒の頻度は両者間で有意差を認めなかったが、眼球運動障害と転

倒との相関関係は過去に報告されており<sup>11)</sup>、実際の転倒の有無重要な所見と考えた。

この結果、初診時に初発症状(特に転倒)、眼球運動、OKN、固縮やL-DOPAの反応性を調べることは早期の段階でPA、PSPを鑑別するために有効と考えられた。

② 生化学所見

HVA、total tau、ptauはすべてPA、PSP患者間で有意差は認められず、PA、PSPを鑑別する上で有用な分子マーカーとは考えにくい。

③ 画像所見

今回の検討と過去の報告例の共通点は、PSP患者において頭部MRIで中脳被蓋の萎縮が<sup>12)-15)</sup>、

表4 Clinical and radiological findings and L-DOPA response in PA and PSP patients in previous reports

		PA	PSP
age		66	63.7
sex		M:F=3:2	M:F=44: 25
chief complaint		start hesitation 50%(15/ 30) micrographia 27% (8/ 30) bradykinesia 20% (6/ 30) falls 3.3% (1/ 30)	falls 81% (17/ 21) gait disturbance 61%(142/ 233) dysarthria 13% (31/ 233) bradykinesia 13% (30/ 233) tremor 13% (30/ 233) disturbance of EOM 12% (29/ 233) dysphagia 12% (26/212) dementia 7.2% (15/ 208) character change 4.2%(8/ 187)
dementia		16% (4/ 25)	7.2% (15/ 208)
disturbance of EOM		7.7% (1/ 13)	19% (48/ 257)
OKN		good 100% (5/ 5)	poor 100% (6/ 6)
masked face		78% (7/ 9)	71% (15/ 21)
dysarthria		N	19% (49/ 257)
dysphagia		N	13% (30/ 236)
hyperreflexia		N	N
Babinski' s reflex		N	N
rigidity		2.7% (1/ 37)	63% (15/ 24)
akinesia		61% (11/ 18)	81% (208/ 256)
start hesitation		97% (34 / 35)	N
festination		79% (11/ 14)	N
postural instability		90% (27/ 30)	63% (165/ 261)
falls		88% (7/ 8)	82% (37/ 45)
MRI	atrophy of frontal lobe	0% (0/ 18)	42% (11/ 26)
	atrophy of midbrain tegmentum	5.6% (1/ 18)	63% (51/ 81)
SPECT	reduction at frontal lobe	63% (5/ 8)	50% (3/ 6)
	reduction at basal ganglia	0% (0/ 8)	N
	Z-score at Area 8	N	N
MIBG	H/M: early/delayed	N	2.6/ 2.5
response to L-DOPA		8.7% (2/ 23)	19% (6/ 32)

( ) number of cases

PA, pure akinesia; PSP, progressive supranuclear palsy; M, male; F, female; MMSE, mini mental state test; EOM, eye of movement; OKN, optokinetic nystagmus; N, not evaluated; L-DOPA, 3,4-dihydroxyphenylalanine; CSF, cerebrospinal fluid; HVA, homovanillic acid; ptau= phosphorylated tau

ECD-SPECT で前頭葉の血流低下が高頻度である点<sup>16)17)</sup>、123I-MIBG心筋シンチでPA、PSP患者間で有意差を認めない点<sup>18)19)</sup>であった。

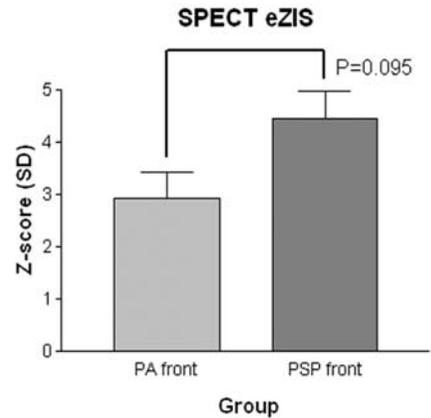
今回の検討では眼球運動障害の頻度がPSPで有意に高いことやPSPの眼球運動障害の病態を考慮し、前頭眼野の血流低下について検討した。前頭眼野とは中前頭回の後方に存在し、この部位が障害されると眼球をもはや随意的に動かすことが出来なくなる、しかし、反射的には動きうる。この病態はPSP患者の眼球運動障害を矛盾なく説明している<sup>20)21)</sup>。眼球運動障害がPSP患者で有意に高頻度で認められることを裏付けるように前頭眼野においてPSP患者でZ-scoreが有意に上昇していた (図1)。この結果は、LitvanやOkudaらが過去に報告したPSPの血流低下部位と一致していた<sup>16)17)</sup>。一方、PA患者では血流低下は認められなかった。

PA、PSPの鑑別には、頭部MRIで中脳被蓋の萎縮、ECD-SPECTで前頭眼野のZ-scoreを病初期の段階で検討することが特に重要な所見であると考えられた。

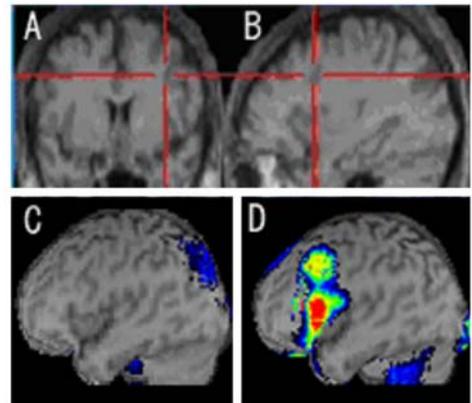
④ 長期経過観察が可能であった患者の神経学的所見、画像所見の変化 (表3)

4例のPA患者の長期経過を検討したが、PSPに移行する臨床像を示した症例は認められなかった。また、PSP患者の現病歴を過去にさかのぼったが、PAの先行を疑う症状、すなわち、すくみ足の長い経過などは認められなかった。過去の報告例では、PAと診断され、長期経過後にPSPに移行した症例やPA患者の中には罹病期間が長いにもかかわらず、臨床症状、検査所見とも軽い状態で経過する症例も存在した<sup>7)・9)</sup>。このことはPAとPSPが別疾患であることを示唆している。すなわち、図2に示すように病初期の段階でPSPと診断された患者はPSPとして長期経過を辿り (矢印A)、PA患者は長期経過後もPAのまま経過し (矢印C)、病初期の段階でPSP患者の一部がPAと診断されて長期経過後にPSP像を呈していると考えられる。PAとPSPは臨床所見、画像所見で病初期から長期経過後も異なり、別の疾患であると考えられる。

I



II



III

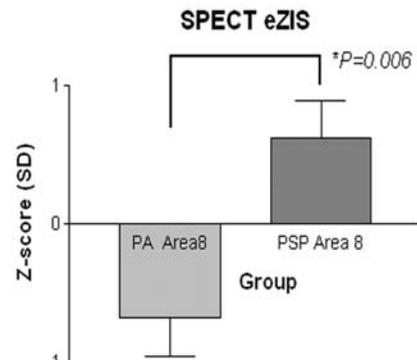


図1

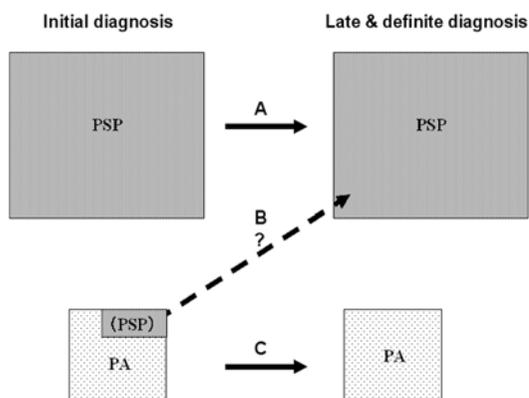


図 2

おわりに

PAとPSPは臨床所見、画像所見で病初期から長期経過後も異なり、別の疾患であると考えられる。早期に両者を鑑別することはその後の経過が全く違うことから患者やその家族にとって重要なことである。両者の鑑別には初診時に臨床所見では眼球運動制限、転倒の有無を、画像所見では特にSPECTでの前頭眼野（Area 8）のZ-scoreを確認することが重要であると考えた。

#### 参考文献

- 1) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. Arch Neurol 1964;10:333-59.
- 2) Imai H, Narabayashi H. Akinesia. Adv Neurol Sci (Tokyo) 1974;18:788-94.
- 3) Riley DE, Fogt N, Leigh RJ. The syndrome of 'pure akinesia' and its relationship to progressive supranuclear palsy. Neurology 1994;44:1025-9.
- 4) Honma Y, Takahashi H, Takeda S, Ikuta F. An autopsy case of progressive supranuclear palsy showing "pure akinesia without rigidity and tremor and with no effect by L-DOPA therapy (Imai)". No to shinkei 1987;39:183-7.
- 5) Yuasa T, Honma Y, Takahashi H, Shigeru M, Hideaki H. Progressive supranuclear palsy with pure akinesia as an initial symptom. Neurological Medicine (Tokyo) 1987;26:460-7.

- 6) Matsuo H, Takashima H, Kishikawa M, Kinoshita I, Mori M, Tsujihata M, et al. Pure akinesia: an atypical manifestation of progressive supranuclear palsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:397-400.
- 7) Yoshikawa H, Oda Y, Sakajiri K, Takamori M, Nakanishi I, Makifuchi T, et al. Pure akinesia manifested neuroleptic malignant syndrome: a clinical variant of progressive supranuclear palsy. Acta neuropathol 1997;93:306-9.
- 8) Factor SA, Higgins DS, Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes. Neurology 2006;66:411-4.
- 9) Mizusawa H. "Pure akinesia" and progressive supranuclear palsy. No To Shinkei 1993;45:113-8.
- 10) Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, 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;47:1-9.
- 11) Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. J Neuro Neurosurg Psychiatry 2006;77:468-73.
- 12) Umahara T, Kano H, Iwamoto T, Katsunuma H, Tachikawa K, Tachikawa S. An MRI and SPECT study of frozen gait without other manifestations of Parkinson is in the elderly. Jpn J Geriatr 1991;28:377-84.
- 13) Cordato NJ, Pantelis C, Halliday GM, Velakoulis D, Wood SJ, Stuart GW, et al. Frontal atrophy correlates with behavioral changes in progressive supranuclear palsy. Brain 2002;125:789-800.
- 14) Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. Neurology 2005;64:2050-5.
- 15) Groschel K, Hayser TK, Luft A, Patronas N, Dichgans J, Litvan I, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. NeuroImage 2004;21:714-24.

- 16) Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Reichardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:615-20.
- 17) Okuda B, Tachibana H, Kawabata K, Takeda M, Sugita M. Cerebral blood flow in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14:46-52.
- 18) Taki J, Nakajima K, Hwang EH, Matsunari I, Komari K, Yoshita M, et al. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med* 2000;27:566-73.
- 19) Kashihara K, Ohno M, Kawada S, Okumura Y. Reduced cardiac uptake and enhanced washout of 123I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 2006;47:1099-101.
- 20) Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM. Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 2004;17:17-25.
- 21) Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S. Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Prog Brain Res* 2003;142:3-17.
- 22) Narai H, Manabe Y, Murakami T, Warita H, Abe K. Familial pure akinesia. *Clin Neurol* 2000;40:1101-4.
- 23) Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The Natural History of the Syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 2002;59:1778-83.
- 24) Katayama S, Watanabe C, Khoriyama T, Oka M, Mao JJ, Yamamura Y, et al. Slowly progressive L-DOPA nonresponsive pure akinesia due to nigropallidal degeneration: a clinicopathological case study. *J Neurol Science* 1998;161:169-72.
- 25) Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003;60:910-6.
- 26) Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, Shiung MM, Gunter JL, Parisi JE, et al. Rates of cerebral atrophy in autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2006;59:200-3.

この論文は、平成19年4月21日(土) 第16回中・四国老年期痴呆研究会で発表された内容です。