

症例報告

外傷後に顕症化した進行性核上麻痺 (Steele-Richardson-
Olsezewski症候群) の一剖検例小林 稔雄¹⁾・佐藤 隆夫¹⁾・林 正高²⁾
新谷 周三²⁾・斉藤 誠³⁾¹⁾山梨医科大学第二病理学教室*²⁾甲府市立病院神経内科³⁾日本大学医学部第二病理学教室

抄 録: 数回の頭部外傷を機に発症して特異な精神症状と非定型的症状を呈し、病理組織学的に視床下核、中脳、橋の神経原線維変化 (NFT) に加え、diffuse axonal injury を認めた進行性核上麻痺 (PSP) の一例を報告した。症例は60歳女性。53歳時に二度事故にあい、その後、睡眠持続障害、めまい、性格変化が出現した。3年後、眼球運動の下転制限、錐体路、錐体外路症状と仮性球麻痺を認め PSP が疑診された。小脳症状では左下肢に筋トーン低下を認め左上肢に変換運動障害を認めた。L-DOPA、脳代謝賦活剤、TRH 使用で錐体外路症状は著弱化したが見るが眼球運動障害は不変であった。組織学的には、黒質、視床下核、淡蒼球、上丘、脳幹網様体、小脳歯状核に神経細胞脱落と膠細胞増生を認めた。同部には神経原線維変化 (NFT) も認め、globose型が主で、超微形態では径 130-160Å の straight tubule であった。本例の網様体変性は臨床上的 subcortical dementia に対応し、性格変化、思考過程の緩徐、遅鈍などの責任病変と考えられた。また、上丘、黒質内背側には多数の類球体が形成され diffuse axonal injury の所見で、反復した外傷性変化が病変の成立に関与している可能性を示唆した。

キーワード 進行性核上麻痺、頭部外傷、神経原線維変化、軸索損傷

はじめに

慢性に進行する注視麻痺、仮性球麻痺、痴呆などの臨床症状と定型的病理像を示す進行性核上麻痺 (Progressive Supranuclear Palsy, PSP) は他の錐体外路系疾患とは確然と区別されるが、時に非定型的症状を呈して鑑別診断が困難な症例も少なくない¹⁾。また、成因について中毒、感染が想定された例^{2,3)}もあるが、未だ確実な論拠にとぼしい。内外の文献上臨床例は多いが、剖検例が少なく、特に外傷との関連が考察されたのは数例^{4,5)}である。著者らは、数回の

外傷を機に発症して特異な精神症状と非定型的 PSP 症状を呈し、視床下核、中脳、橋の神経原線維変化 (NFT) に加え、diffuse axonal injury を認めた一例を経験したので報告する。

症 例

60歳 女性 (甲府市立病院)

主 訴: 転倒しやすい。気が沈む。睡眠持続障害。

既往歴: 6歳 丹毒, 35歳 手関節結核, 51歳 高血圧

家族歴: 母親が脳血栓にて死亡。

現病歴: 第1期 昭和51年夏バイクで走行中

*〒409-38 山梨県中巨摩玉穂町下河東1110

受付: 1986年2月6日

に車ではねられ額と肩を打撲。意識消失などなく、1ヶ月間入院加療をうけた。昭和52年にもバイクで走行中に事故にあい左脛骨骨折し、整形外科で入院加療をした。その後、睡眠持続障害、めまいが出現し、昭和53年5月、近医を初診した。血圧160-180/90-100 mmHg, 眼底H₁, S₀, 心電図正常、軽度の高脂血症の他は正常であった。10月よりつまづきやすいと訴え始めたが、膝蓋腱反射昂進以外に神経学的異常を指摘されなかった。昭和54年2月仮面様顔貌や単調な言語の増強がみられ、筋強剛、振戦、小刻み歩行は認められなかったがパーキンソン症候群の初期症状の疑いにて、L-DOPA, Artane, Balance が試みられたが無効であった。

第2期 昭和54年7月、甲府市立病院神経内科を初診した。主訴はよろけ、転倒する、気が沈む等であり、髄膜刺激症状を認めず、脳神経で左瞳孔は対光反射がやや遅延し、角膜反射も減弱している以外は正常で、錐体路症状、知覚障害を認めず錐体外路症状も小脳症状も認められなかった。時折、左側に軽い深部反射昂進を認めたり、手首固化徴候を認めた程度で、翌55年1月22日を最後に来院しなくなった。

第3期 共同運動軽度障害、上肢の歯車様筋強剛陽性、右優位の深部反射昂進を指摘され、L-DOPA, Symmetrel 等を投与され、筋強剛は消失したものの主訴には効果なしとされている。昭和56年2月には、某医を受診し、無欲様顔貌、左鼻唇溝が浅く、構音障害を認め、左下肢の筋力低下、膝蓋腱反射昂進、左 Babinski 陽性、両下肢の測定障害、開脚歩行が陽性とされ、尿失禁、記銘力障害等から、多発性脳梗塞を疑診されている。同年10月には、独歩不能、尿失禁、羸瘦も著明となり、当科再受診となった。

第4期 昭和56年10月6日精査入院となった。神経学的に対光反射が両側不十分で、眼球運動の下転制限、左角膜反射消失、咽頭反射消失、口唇音で構音障害、左顔面筋力4/5の低下を認めた。錐体路症状で左優位の深部反射陽性、上下肢の筋力低下(3/5)病的反射は認めない。錐体外路症状は左上肢に歯車現象を認め、

右上下肢に Westphal 現象を認めた。小脳症状では左下肢に筋トーン低下を認め左上肢に変換運動障害が認められた。入院後、L-DOPA, 脳代謝賦活剤, TRH (ヒルトニン) 等を使用し、錐体外路症状は著弱化し、ほぼ正常化した。錐体路症状も全体として改善したが、眼球運動の下転制限、左中枢性顔面神経麻痺、仮性球麻痺は不変であった。歩行様式もかなりの改善を見たが、動作時にしばしば転倒し、皮下血腫をつくったりした。

第5期 その後、4回程外来に来院した以外は自宅で臥床のままの生活様式でいた。昭和58年9月27日、誤飲による呼吸困難を来し当科に緊急入院、経管栄養となった。病態は進行し、意識水準も低下したままで、肺炎を併発し11月5日、死亡するに至った。全経過7年3ヶ月、病像完成後2年1ヶ月であった。

病理学的事項 (甲府市立病院 KS 82)

一般臓器では両側気管支肺炎、肺気腫、子宮筋腫を認めた。

中枢神経系では肉眼的に脳幹被蓋部の萎縮がみられ、断面では基底核の lacunae と第3脳室拡大を認めた。脳重量は1,300 g であった。

組織学的にみると、病変の主座は黒質、視床下核、淡蒼球、上丘、脳幹網様体、小脳歯状核にあり、神経細胞脱落と膠細胞増生を基本とするが、黒質における diffuse axonal injury の存在が注目された。

1) 大脳皮質、白質頭頂葉髄膜の癒着と第2層や4層に神経細胞の萎縮と脱落が散在するが構築は保存されていた。大型錐体細胞には NFT は稀で、前頭回、帯状回、後頭回に多く認めた。海馬回、海馬傍回で H₁ に顆粒空胞変性や NFT が少数みられた。半卵円中心の脱髄は認めなかった。

2) 基底核 右被蓋背側に小軟化があり細動脈硬化は高度であった。淡蒼球外節に神経細胞脱落と少数の NFT をみた。

3) 視床下核 萎縮し、神経細胞脱落と不確帯にかけての膠細胞増生。

4) 視床 内側核の膠細胞増生と髄内板の消

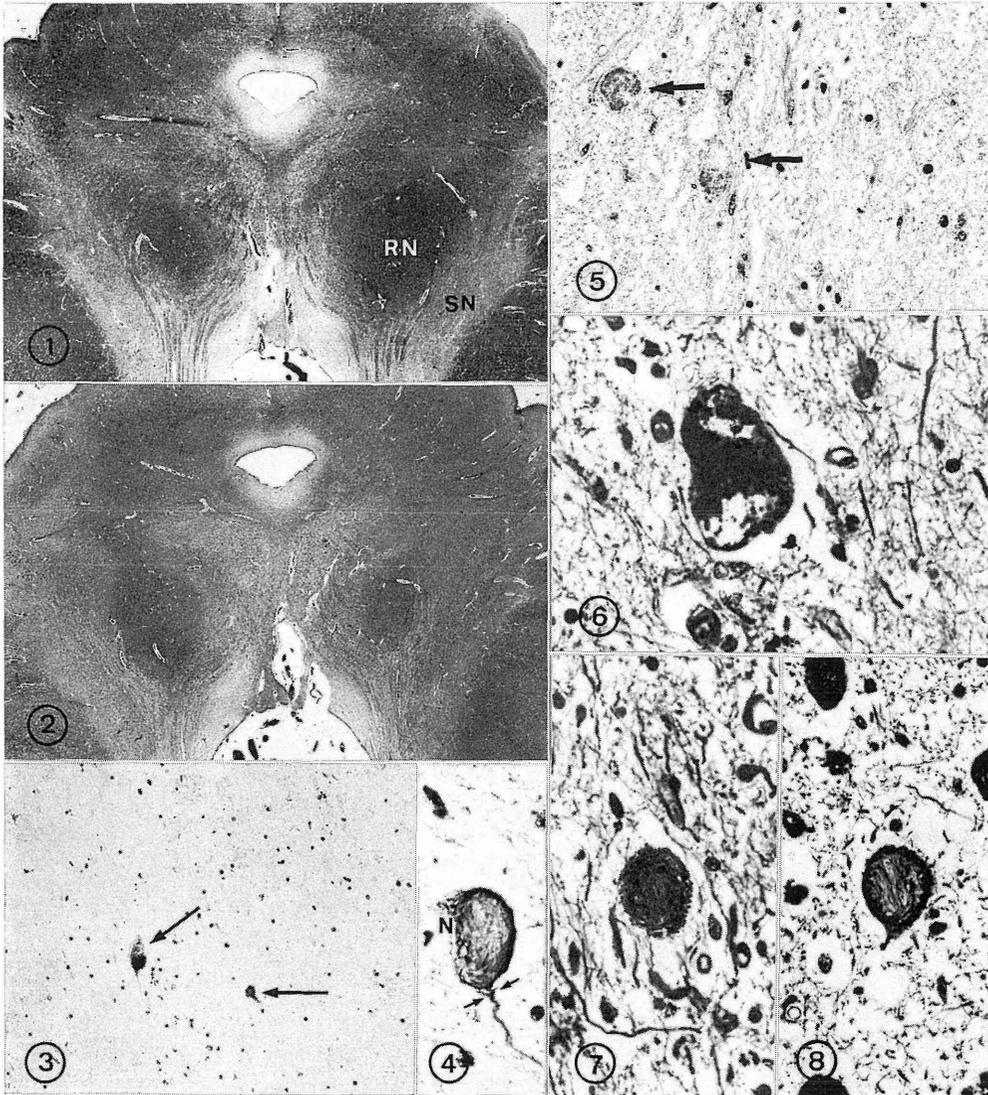


Fig. 1. Atrophy of the midbrain tegmentum (K. B. stain, 5×).
 RN: Red nucleus, SN: Substantia nigra
 Fig. 2. Gliosis of the superior colliculi, commissure of superior colliculus, reticular formation and red nucleus (PTAH stain, 5×).
 Fig. 3. Severe neuronal loss (arrows) and gliosis of the substantia nigra (H.E. stain, 100×).
 Fig. 4. Globose type NFT of the substantia nigra (Bodian stain, 400×). Arrows indicates axon hillock. N: Nucleus.
 Fig. 5. Aggregation of spheroid-like bodies (arrows) of the superior colliculus. (H.E. stain, 200×).
 Fig. 6. Spheroid-like body. (Bodian stain, 400×).
 Fig. 7. Globose type NFT of the pontine nuclei (Bodian stain, 400×).
 Fig. 8. Globose type NFT of the locus caeruleus (Bodian stain, 400×).

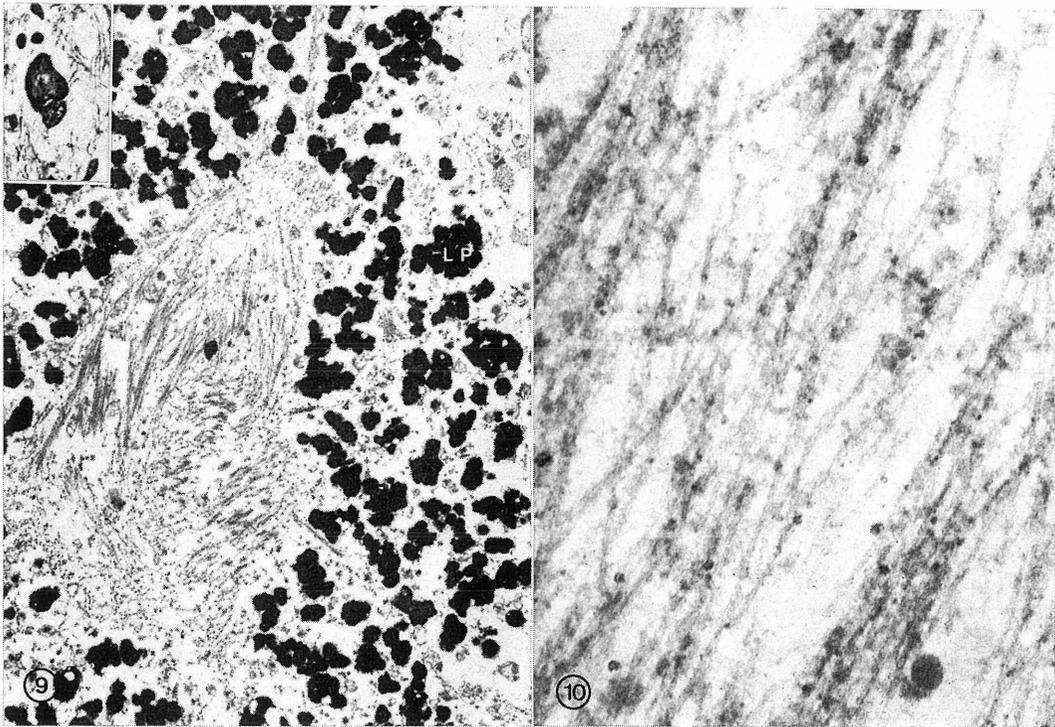


Fig. 9. Neurofibrillary aggregations in globose type NFT (insert) of the brainstem neuron.
LP: Lipofuscin. 10000×

Fig. 10. Straight tubule type NFT. 25000×.

失を認めた。

5) 中脳 萎縮し, 上丘, 上丘交連, 網様体, 赤核背側に膠細胞増生 (Fig. 1, 2), 黒質では神経細胞が殆ど脱落してメラニン色素の遊出が著明であった (Fig. 3)。緻密層, 網状層に残るごく少数の神経細胞には, globose 型の NTF が認められた (Fig. 4)。Lewy 小体は認められなかった。動眼神経核には著変を認めない。上丘, 黒質内背側に多数の類球体 (spheroid) が形成され (Fig. 5), 嗜銀性を強く示し, 辺縁の形態が不明瞭で (Fig. 6), 軸索損傷の所見であった。

6) 橋 少数の NFT を, 橋核 (Fig. 7), 青斑核 (Fig. 8) に認めた。

7) 延髄 下オリーブ核に少数の NFT が認められ, 網様体では膠細胞増生を随伴していた。三叉神経脊髄路核, 迷走神経核には変化は認めなかった。

8) 小脳 歯状核の神経細胞に脱落と少数の

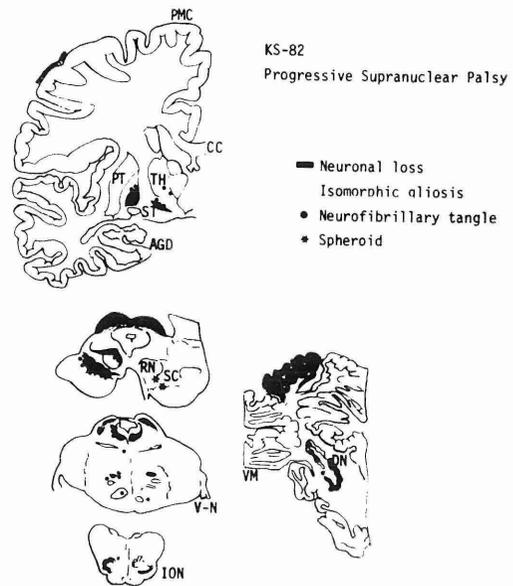


Fig. 11. Distribution of lesions.

NFT が散見され, grumose 変性も認めた。Purkinje 細胞層, 顆粒細胞層の脱落は軽度で

あった。

NFT の超微形態 パラフィン包埋の中脳の一部を O_4 で再固定し、電顕で観察した。globose 型 NFT は、胞体内で lipofuscin 顆粒に囲まれた疎な管状構造の集積で (Fig. 9)、不規則に配列した径 130-160Å の straight tubule であった (Fig. 10)。

神経細胞脱落、膠細胞増生、NFT と類球体の分布を Fig. 11 に示した。

考 察

進行性核上麻痺 (PSP) は慢性に進行する核上性注視障害、仮性球麻痺、頸 dystonia、痴呆を呈し、病理学的に脳幹を軸とした中枢神経の多系統変性症である⁹⁾。萬年らの 1 例が本邦における初剖検例⁷⁾で、これまでに 18 例^{8,9)}が、欧米では 26 例が報告されている。Steele の原著と関連文献とから病理学的特徴をまとめると、1) 視床下核、淡蒼球、黒質、上丘、中心灰白質、歯状核、赤核、青斑核、橋における神経細胞脱落と膠細胞増生、2) 同部における NFT の出現と超微形態が直径 150 Å の straight tubule から構成されることである。本症例は、精神症状を前景とし、錐体路、錐体外路症状の反復遷延、第 4 期に初めて注視障害、頸 dystonia をみるなど非定型的症状で経過して、頭部外傷後遺症、多発性脳梗塞、striatonigral degeneration、脊髄小脳変性 (OPCA) と鑑別が困難であったが、組織学的には 1)-2) の特徴をそなえた PSP と診断された。実際に、非定型例ともいべき症例—注視麻痺の責任中枢とされる上丘に病変を認めない例^{10,11)}、動眼神経核に gliosis を認めた例¹²⁾も報告されている。明らかに、pallido-nigro-luysial atrophy¹³⁾、或いは分類困難な変性症¹⁴⁾として異なるカテゴリーに分類されるべき症例もある。

上記各部位に広汎に出現する NFT は、海馬回、大脳皮質にも稀に認めることがあり、これを一次性病変と解釈し、argyrophilic dystrophy [Seitelberger] を PSP の基本的障害とみなす説

がある¹⁵⁾。また、稀に Lewy 小体を認めた症例があり、病的過程の表現或いは単なる加齢現象の合併とみるかは、皮質 NFT の出現と同様、今後検討が必要であろう。しかし、最近、松下⁸⁾が報告した中隔側坐核、扁桃核に目立ち、皮質での出現頻度が必ずしも神経細胞病変と並行せぬ症例もあり、本例も含めて PSP の病理形態の基本像は、神経細胞の消失と膠細胞増生にあると考えるべきである。NFT の超微形態では、文献上で twisted tubules^{16,17)}、PHF を認めた報告もあるが¹⁸⁾、直径 150 Å の straight tubule を特徴と考えて問題はない。

本症の網様体変性は、臨床上的 subcortical dementia に対応し、性格変化、思考過程の緩徐、遅鈍などの責任病変と考えられ、Meynert 核の神経細胞を定量化し、減少を確認した Tagliavini の成績¹⁹⁾と対比しうる。

本症例は外傷を機に顕症化しているが、類似症例は、これまで本邦では 2 臨床例が報告されており、また松下は剖検脳の側頭葉、前頭葉底部における Rindenprellungsherd の存在から PSP における頭部外傷の影響を無視できないとしている。脳炎後遺症、或いは頭部外傷後に、基底核の循環障害から dystonic posture を呈する病像は症候性 dystonia として知られるが、本例にみられた頸 dystonia を同様機序によると理解して矛盾はないであろう。閉鎖性頭部外傷で最も損傷を受けやすい部位は、PSP の病変部位に一致する C1 から視床下部までとされており²⁰⁾、また、変性症が、外傷や炎症を機に一過性の増悪を示すことは、臨床例で観察されている。本例の中脳にみられた多数の類球体は単純な変性機転のみでは理解し難く、diffuse axonal injury が病変の成立に関与している可能性が示唆された。

御校閲いただいた川生 明教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Steele, J. C.: Progressive supranuclear palsy. In: Handbook of Clinical Neurology, 217-229, Ed. P. J. Vinken and G. W. Bruyn, North Holland Pub, Amsterdam, 1975.
- 2) Anzil, A. P.: Progressive supranuclear palsy. Case report with pathological findings. Acta Neuropathol., 14, 72-76, 1969.
- 3) 小林楨雄, 飯島 真, 波多野道信, 赤井契一郎, 吉倉範光: Lafora 様封入体を認めた進行性核上麻痺 (Steele-Richardson-Olseski 症候群) の一例. 神経進歩, 19, 384-395, 1975.
- 4) 田代邦雄, 浜田 毅, 岩崎喜信, 都留美都雄, 阿部 悟, 巖 建夫, 加瀬 学: Progressive supranuclear palsy の 2 症例—特にその臨床症状と気脳断層写所見について—. 脳神経, 29, 561-567, 1977.
- 5) 和田伸一, 呉屋朝和, 松角康彦: 外傷後に発症した Progressive supranuclear palsy の一例. 臨床神経, 16, 496-502, 1976.
- 6) Steele, J. C., Richardson, J. C., Olszewski, J.: Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudo bulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch. Neurol., 10, 333-359, 1964.
- 7) 萬年 徹, 豊倉康夫, 塚越 広, 宮武 正, 毛利 昇, 横山 武: Progressive supranuclear palsy の一部検例. 神経進歩, 16, 497-503, 1972.
- 8) 松下正明, 伊藤 清, 小柳新策, 打越敏之, 石河利隆, 加瀬正夫, 小阪憲司: 中隔側坐核, 扁桃核などの大脳辺縁系に原線維変化の広汎な出現をともなった progressive supranuclear palsy の一例. Neuropathol., 1, 119-132, 1980.
- 9) 石野博志, 小高広子, 山下公三郎, 佐々木高伸, 引地明義: 中脳・橋網様体にグリオセをきたした進行性核上麻痺の 1 例. 臨床神経, 24, 795-801, 1984.
- 10) Takahashi, K., Nakashima, R., Takao, T., Nakamura, H.: Pallido-nigro-luysial atrophy associated with degeneration of the centrum medianum. A clinicopathologic and electron microscopic study. Acta Neuropathol., 37, 81-85, 1977.
- 11) Kosaka, K., Matsushita, M., Oyanagi, S., Uchiyama, S., Iwase, S.: Pallido-nigroluysial atrophy with massive appearance of corpola amylacea in the central nervous system. Acta Neuropathol., 53, 169-172, 1981.
- 12) 石野博志, 東 漸, 東 博文, 青木 太, 佐藤 元: 脊髄前角, 動眼神経核にグリオセをきたした progressive supranuclear palsy の一部検例. 精神誌, 76, 37-49, 1974.
- 13) Contamin, F., Escourrolle, R., Nick, J. and Mignot, B.: Atrophie pallido-nigroluysienne syndrome akinetique avec palilalie, rigidite oppositionnelle et catatonie. Rev. Neurolo., 124, 107-120, 1971.
- 14) 真栄城尚志, 加藤雄司, 仲村禎夫, 保崎秀夫, 松山春郎: 分類困難な変性疾患—遺伝性淡蒼球系歯状核系萎縮症(小柳)に近似する一部検例. 精神誌, 82, 234-248, 1980.
- 15) Seitelberger, F.: Heterogenous system degeneration. Subcortical argyrophilic dystrophy. Acta Neurol., 24, 276-284, 1969.
- 16) Tomonaga, M.: Ultrastructure of neurofibrillary tangles in progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol., 37, 177-181, 1977.
- 17) Roy, S., Datta, C. K., Hirano, A., Ghatak, N. R. and Zimmerman, H. M.: Electron microscopic study of neurofibrillary tangles in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. Acta Neuropathol., 29, 175-179, 1974.
- 18) Takeuchi, S., Mizuhara, T. and Miyoshi, K.: Unusual paired helical filaments in progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol., 59, 225-228, 1983.
- 19) Tagliavini, F., Piller, G., Gemignani, F. and Lechi, A.: Neuronal loss in the basal nucleus of Meynert in progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol., 61, 157-160, 1983.
- 20) Compton, M. R.: Brainstem lesions due to closed head injury. Lancet, I, 669, 1971.

An Autopsy Case of Progressive Supranuclear Palsy after Head Injury

**Makio Kobayashi, Takao Satou¹, Masataka Hayashi,
Shuzo Shintani² and Makoto Saito³**

¹ *Department of Pathology, Yamanashi Medical College*

² *Division of Neurology, Kofu Municipal Hospital*

³ *Department of Pathology, Nihon University School of Medicine*

An autopsy case of progressive supranuclear palsy (PSP) after closed head injury is reported. A 60-year-old woman was involved in traffic accidents twice at the age of 53. After then, she began to develop character changes, behavioral changes and sleep disorders. The symptoms included vertical gaze palsy, dystonic rigidity, dysarthria and pseudobulbar palsy and slowly progressed over a three-year period after the accident. She died of pneumonia without overt improvement of the symptoms two years later. Neuropathological changes consisted of neuronal loss, isomorphic gliosis and globose type neurofibrillary tangles (NFT) in the substantia nigra, globus pallidus, subthalamic nucleus, superior colliculi, red nucleus, reticular formation, and cerebellar dentate nucleus. Ultrastructurally, NFT were composed of straight tubules of 13–16 nm in diameter. In the brainstem, diffuse axonal injury straggled in the substantia nigra were characteristic in our case. It is speculated that repeated head injury induced organic changes in the brainstem, leading to PSP symptoms.

Key words: Progressive supranuclear palsy, Head injury, Neurofibrillary tangle, Axonal injury