

## 11. 進行性核上性麻痺の臨床診断 : Movement Disorder Society による基準

### Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria

PSPは、小規模の症例集積研究に基づき、垂直性核上性注視麻痺と主に脳幹の神経細胞変性を主要な特徴とする、成人発症で急速に進行する神経変性疾患として、1964年に初めて論文で報告された<sup>1</sup>。

それ以降、大きな進歩により、PSPは、神経原線維変化、oligodendrocytic coilおよび特にastrocytic tuftにおける、4リピート型の微小管結合領域を有するアイソフォーム(4R-tau)を主とする、微小管関連タンパク質タウの脳内凝集によって定義されるようになった<sup>2-4</sup>。したがって、現在では、PSPの確定診断には神経病理学的検査が必要である<sup>2,5</sup>。

National Institute of Neurological Disorders and StrokeおよびSociety for PSP (NINDS-SPSP) が提案した臨床基準は、現在、PSPの生前診断に関する基準として最も広く使用されている<sup>5</sup>。この基準において、“probable” PSP (ほぼ確実例) の診断は、垂直性核上性注視麻痺に加え、姿勢保持障害および発症後1年以内の転倒の実証に依存している。“Possible” PSP (疑い例) は、核上性注視麻痺、または緩徐な垂直衝動性運動と発症後1年以内の転倒を伴う姿勢保持障害の組み合わせのいずれかが認められる場合に診断される。

NINDS-SPSP基準は、剖検で確認されたように、特異度が非常に優れており、probable PSPに関しては約95~100%、possible PSPに関しては約80~93%である<sup>6-8</sup>。現在、早期発症の姿勢保持障害および転倒と垂直性眼球運動機能異常の組み合わせは、通常、リチャードソン症候群 (PSP-RS) <sup>9</sup>と呼ばれ、NINDS-SPSP基準によって十分に同定される<sup>10</sup>。しかし、初診時におけるこの基準のPSP全体に関する感度は低い (中央値 : 24%、範囲 : 14~83%) <sup>5,7,8,11-13</sup>。診断は典型的に、最初の症状の発現から3~4年後、基本的特徴、すなわち転倒と核上性注視麻痺がはっきりと認められるようになった際に下される<sup>13</sup>。疾患経過の早期における低い感度は、不適切な眼球運動検査によって部分的に説明される可能性があ

るが、NINDS-SPSP基準は、PSP-RS以外の非定型のPSP症候群を呈するPSP患者についても感度が低い<sup>10</sup>。

剖検で確認されたPSPの患者において非定型のPSPの臨床症状が報告されており、以下の症状を初期の主徴とするPSPが含まれている。すなわち、眼球運動機能異常 (PSP-OM)<sup>10,14</sup>、姿勢保持障害 (PSP-PI)<sup>10,15</sup>、孤発性パーキンソン病に類似するパーキンソニズム (PSP-P)<sup>9,11,16</sup>、行動型 (behavioral variant) 前頭側頭型認知症 (bvFTD)<sup>14,17-19</sup>を含む前頭葉性の認知・行動症状 (PSP-F)、進行性すくみ足 (PSP-PGF)<sup>20-22</sup>、大脳皮質基底核症候群 (PSP-CBS)<sup>23-26</sup>、原発性側索硬化症 (PSP-PLS)<sup>27,28</sup>、小脳性運動失調症 (PSP-C)<sup>29-32</sup>、ならびに非流暢性/失文法性の原発性進行性失語症 (nfaPPA) および進行性発語失行 (AOS) を含む発語・言語障害 (PSP-SL)<sup>33-36</sup>である。PSP-RS以外の症状を呈する患者は、最近の症例集積研究では、剖検で確認されたPSP症例の76%を占めており、NINDS-SPSP基準を満たす頻度は有意に低く、症状発現から基準への合致までの期間はより長かった<sup>10</sup>。

このように、早期かつ信頼できるPSP診断は依然として大きな臨床課題であるが、当然ながら患者と介護者によって求められており、予後予測、治療臨床試験への適切な割付、新しい診断手法の開発のためには極めて重要である。これらを踏まえ、International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) によって承認されたPSP Study Groupが、NINDS-SPSP基準のエビデンスとコンセンサスに基づく改訂に着手した。我々が目指すのは、PSP-RSに関する高い診断感度の維持、早期および非定型のPSPに関する感度の向上、代替の診断に対する高い特異度の達成 [パーキンソン病 (PD)、パーキンソニズムを主徴とするMSA (MSA-P)、大脳皮質基底核変性症 (CBD) または別のプロテイノパチーに起因する大脳皮質基底核症候群 (CBS)、およびbvFTDとして発現した前頭側頭葉変性 (背景の非PSP/CBDプロテイノパチーによる) (FTLD-bvFTD)] により、背景にあるPSP病理の臨床的検出を改善することである。

本稿では、研究および臨床診療での使用を目的とした、MDSによる公式のPSP臨床診断基準 (MDS-PSP基準) を提案する。

## 基準の作成方法

MDS-PSP基準は、MDS-PSP Study Groupにより3段階の手法で作成された。

第1段階として、NINDS-SPSP基準の発表以降の期間を対象に、文献の系統的レビューを行った。簡潔に述べると、運営委員会（G.U.H., M.S., A.L.B., L.I.G., およびI.L.）が、PSPの診断に関する具体的な質問に関し、専門家作業グループを招集した。PubMed, Cochrane, MedlineおよびPSYCInfoの各データベースにおいて、1996～2015年に英語で発表され、死後診断またはNINDS-SPSP基準のいずれかを適用した論文、系統的レビューおよびメタ解析を検索した。Study Groupのメンバーは、プロジェクト期間（2016年末まで）を通じ、特に2015年以降に発表されたものについて、関連論文を検討対象に追加するよう奨励された。Scottish Intercollegiate Guidelines Networkの勧告<sup>37</sup>に従って文献を分析した。特定された5,903報の論文のうち、462報が選択基準を満たした。続いて、作業グループが文献に基づくエビデンスを画像検査と臨床面について要約し、その詳細は*Movement Disorders*本号の付随する論文に発表している<sup>38,39</sup>。

第2段階として、神経変性疾患における優れた経験をもつ3次医療施設との緊密な協力関係にあり、確かな実績を有する9つの脳バンク（オランダ、アムステルダム；米国メリーランド州、ボルチモア；スペイン、バルセロナ；フランス、ボルドー；英国、ロンドン；スウェーデン、ルンド；ドイツ、ミュンヘン；米国ペンシルバニア州、フィラデルフィア；カナダ、サスカチュワン）から、PSPおよび対照疾患（CBD, MSA-P, PD, およびFTLD-bvFTD）に関し、これまでに報告された最大規模の一連の剖検確認症例を収集した。剖検で確認されたPSP（206例）、CBD（54例）、MSA-P（51例）、PD（53例）、およびFTLD-bvFTD（73例）の患者について、自然経過に関する質の高いオリジナルデータが利用可能であった。人口統計学的データとあらかじめ定めた臨床的特徴（なし/あり/発現開始）を、診療記録から、各施設で標準化された方法で抽出し、中央事務局がこれらを回収した。これらのデータを使用して、包括的文献レビューから選択した臨床項目の診断上の価値を推定および層別化し、詳細を付随する論文に報告している<sup>38</sup>。

第3段階として、第1および第2段階で得られたエビデンスに基づき、運営委員会が診断基準の最初の案を作成し、MDS-PSP Study Groupのメンバーに配付した。Study Groupのメンバーは、書面によるフィードバックをプロセス・コーディネータ（G.U.H.）に提出した。

プロセス・コーディネータはこれらのコメントを、2回のデルファイ変法により、最適化された基準に組み込んだ。2016年3月には、Study Groupがミュンヘンにおいて2日間のコンセンサス形成会議を開催し、基準のすべての側面（構造、基本的特徴、除外基準、中核となる機能ドメイン、操作的臨床的特徴、支持的特徴、画像検査、バイオマーカー、および遺伝学的所見）を提示し議論した。これらの各項目に関して、第1および第2段階で得られたデータをサブグループ・コーディネータが提示した。その後、文書化した基準案について段階的に議論した。議論されている項目についてStudy Group全体が満場一致で合意するまで、修正を取り入れた。会議の後、再度文書を回覧し、さらに3回のデルファイ法によって最適なものとしたが、この際は特に、的確な言葉遣い、臨床検査ガイドラインの操作的定義、新たな進歩のみられる側面（タウPETイメージング等）に対処した。最終承認後、現在の原稿を作成し（G.U.H.）、最終的な修正を取り入れるために回覧した。

本稿には、MDSによるPSPの臨床診断基準を提示する。

### **基本的特徴**

いかなる病型および病期のPSPにおいても、PSPの診断を考慮するためには、その患者に基本的特徴が認められる必要がある（表1）。必須の適格基準（表1, B1）は、孤発性、成人発症で、緩徐に進行する神経変性疾患の存在を意味する。必須の除外基準（表1, B2）はPSPを除外するものであり、全患者に適用する必要がある。状況依存性除外基準（表1, B3）もPSPを除外するものであるが、さらなる検索が妥当と考えられる、示唆的で通常と異なる臨床的特徴を呈する患者にのみ適用すべきである。

### **中核となる特徴**

PSPの特徴的な臨床症状として、4つの中核となる機能ドメイン[眼球運動機能異常(O)、姿勢保持障害(P)、無動(A)、認知機能障害(C)；表2]を提案した。各ドメインにおいて3つの特徴的な中核となる臨床的特徴を提案し、PSPの診断に寄与する、確実性の推定レベル[1(確実性が最も高い)、2(中間)、3(最も低い)]により層別化した(表2)。

### **支持的特徴**

支持的特徴(表3)は、診断的特徴とするには陽性的中率が不十分であるが、非公式

(informal) の診断の確かさを向上させる有用な補助的エビデンスとしては、十分なものである。これらは臨床的手がかり (CC1~CC4) と画像所見 (IF1, IF2) に分類される。

### **操作的定義**

MDS-PSP基準の適用を標準化するために、中核的な臨床的特徴、支持的な臨床的手がかり、支持的な画像所見について、操作的定義を作成した (表4)。

### **確実性のレベル**

診断の確実性のレベルについて4つの段階を提案した (表5)。Definite PSP (確実例) は、疾患単位を定義する神経病理学的なゴールドスタンダードに基づくもので、臨床症状は問わない。Probable PSP (ほぼ確実例) は、PSPに特異度の高い臨床的特徴の組み合わせが存在する場合に診断される。Possible PSP (疑い例) は、PSPに関する感度を大きく高めると考えられる臨床的特徴が存在する場合に診断される。Suggestive of PSP (示唆例) の臨床症候群は、単独または組み合わせでPSPに関する早期のわずかなエビデンスとなりうる特徴をもち、それほど高くないものの有用な陽性的中率を伴う。画像所見 (IF1またはIF2) が追加で存在する場合は、画像所見で支持される診断ラベルへの分類が可能である。

### **臨床亜型 (predominance type)**

主要臨床像による臨床亜型は、臨床的特徴の組み合わせに基づいて決定する (表5)。付随する論文<sup>38</sup>で報告した我々の文献解析により、PSPの臨床亜型にはPSP-RS, PSP-OM, PSP-PI, PSP-P, PSP-F, PSP-PGF, PSP-CBS, およびPSP-SLが含まれる。Possible PSP-SLまたはPSP-CBSの患者は、probable 4リピート・タウオパチーの診断の条件も満たす。

表1. 基本的特徴

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| B1 :<br>必須の適格基準                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 孤発性*</li> <li>2. PSP関連症状***の初発年齢が40歳以上**</li> <li>3. PSP関連症状***の緩徐な進行</li> </ol>  |
| B2 :<br>必須の除外基準 <sup>a</sup>         | <p>臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alzheimer病を示唆する、顕著な、他の理由で説明の付かないエピソード記憶障害</li> <li>2. 多系統萎縮症あるいはレビー小体病を示唆する、顕著な、他の理由で説明の付かない、起立性低血圧（起立3分後の血圧低下が収縮期30 mmHg以上、または拡張期15 mmHg以上）などの自律神経障害</li> <li>3. レビー小体型認知症を示唆する、顕著な、他の理由で説明の付かない、幻視、ないし覚醒度の変容</li> <li>4. 運動ニューロン病を示唆する、顕著な、他の理由で説明の付かない、複数の領域に渡る（multisegmental）上位および下位運動ニューロン徴候（純粋な上位運動ニューロン徴候は除外基準ではない）</li> <li>5. 血管障害、自己免疫性脳炎、代謝性脳症、もしくはプリオン病を示唆する、突然の発症、または症状の階段状ないし急速な進行と、かつそれに合致する画像あるいは臨床検査所見を伴うもの</li> <li>6. 脳炎の既往</li> <li>7. 顕著な四肢の失調</li> <li>8. 原因が判明している姿勢保持障害。例えば、原発性感覚障害、前庭機能障害、重度の痙性、または下位運動ニューロン症候群。</li> </ol> <p>画像所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳の画像検査により証明された重度の白質脳症</li> <li>2. 関連する構造的異常。例えば、正常圧ないし閉塞性水頭症、基底核・間脳・中脳・橋・延髄の脳梗塞、脳出血、低酸素性虚血性病変、腫瘍、あるいは奇形。</li> </ol>   |
| B3 :<br>状況依存性<br>除外基準 <sup>a,b</sup> | <p>画像所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 突然発症もしくは階段状の進行を呈する症候群においては、拡散強調画像（DWI）、FLAIR画像、またはT2*MRI画像により証明された脳卒中、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）または重症の脳アミロイド血管症を除外する</li> <li>2. 非常に急速に進行する症例においては、拡散強調画像で皮質および皮質下の高信号域を呈するプリオン病を除外する</li> </ol> <p>臨床検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PSP-CBS患者においては、原発性のAlzheimer病理を除外する [典型的な一連のCSF所見（すなわち、総タウリン酸化タウ・タンパク質上昇とβアミロイド42の減少の両方）またはβアミロイドPETでの異常所見]</li> <li>2. 45歳未満の患者において、下記を除外する             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ウィルソン病（例えば、血清セルロプラスミン低下、総血清銅低下、24時間尿中銅増加、Kayser-Fleischer角膜輪）</li> <li>b. ニーマンピック病C型（例えば、血漿コレスタン3β, 5α, 6β-トリオールレベル、皮膚線維芽細胞filipin染色検査）</li> <li>c. 副甲状腺機能低下症</li> <li>d. 神経有棘赤血球症（例えば、Bassen-Kornzweig症候群、Levine Critchley症候群、McLeod症候群）</li> <li>e. 神経梅毒</li> </ol> </li> <li>3. 急速に進行する患者において、下記を除外する             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. プリオン病 [例えば、CSF中の14-3-3タンパクの高値、神経特異エノラーゼ（NSE）の高値、総タウ・タンパク質の著明高値（&gt;1,200 pg/ml）、またはRT-QUIC（real-time quaking-induced conversion）法陽性]</li> <li>b. 傍腫瘍性脳炎（例えば、抗Ma1, Ma2抗体）</li> </ol> </li> <li>4. 示唆的所見（すなわち、胃腸症状、関節痛、発熱、若年、およびミオリズミアなどの非典型的神経所見）を呈する患者において、Whipple病を除外する（例えば、CSF T. Whipplei DNA-PCR）</li> </ol> <p>遺伝学的所見<sup>c</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>MAPT</i>遺伝子のレアバリエント（変異）は除外基準ではないが、検出された場合孤発性PSPではなく、遺伝性PSPであると確定する</li> <li>2. <i>MAPT</i>遺伝子H2ハプロタイプのホモ接合体は除外基準ではないが、PSPの診断の可能性は低い状態になる</li> <li>3. <i>LRKK2</i>と<i>Parkin</i>遺伝子のレアバリエントは、剖検で診断が確定したPSP症例において認められているが、その因果関係については今までのところ不明である</li> <li>4. 他の遺伝子における既知のレアバリエントは除外基準である。その理由は、臨床的にPSPと類似の症候を呈しうるが、神経病理学的にはPSPと異なるためである。このなかには下記のものが含まれる。             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 非<i>MAPT</i>遺伝子関連の前頭側頭型認知症（例えば、<i>C9orf72</i>, <i>GRN</i>, <i>FUS</i>, <i>TARDBP</i>, <i>VCP</i>, <i>CHMP2B</i>）</li> <li>b. Parkinson病（例えば、<i>SYNJ1</i>, <i>GBA</i>）</li> <li>c. Alzheimer病（<i>APP</i>, <i>PSEN1</i>, <i>PSEN2</i>）</li> <li>d. Niemann-Pick病C型（<i>NPC1</i>, <i>NPC2</i>）</li> <li>e. Kufor-Rakeb症候群（<i>ATP13A2</i>）</li> <li>f. Perry症候群（<i>DCTN1</i>）</li> <li>g. ミトコンドリア病（<i>POLG</i>, ミトコンドリアのレアバリエント）</li> <li>h. 齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（<i>ATN1</i>）</li> <li>i. プリオン関連疾患（<i>PRNP</i>）</li> <li>j. Huntington病（<i>HTT</i>）</li> <li>k. 脊髄小脳失調症（<i>ATXN1</i>, 2, 3, 7, 17）</li> </ol> </li> </ol> |

- \**MAPT*のレアバリエント（変異）はメンデル遺伝パターンでの孤発性疾患の遺伝性表現型模写に至る可能性がある。
- \*\**MAPT*遺伝子のレアバリエントの保因者はより早く発症する可能性がある。
- \*\*\*神経学的障害，認知機能障害または行動障害が新たに発現し，その他の特定可能な原因がなく，臨床経過中に進行する場合，PSP関連症状と考える。
- a 臨床的にPSPの症候に類似しうる他の疾患が示唆される。
- b 示唆的臨床所見が存在する場合にのみ，検証する必要がある。
- c もし少なくとも1人の第1度または第2度近親者が，メンデル遺伝形質または既知のレアバリエントによるPSP様症候群を呈する場合，遺伝カウンセリングと検査を行う。既報<sup>49</sup>のようなハイリスクの家系が同定される可能性がある。提示した遺伝子のリストは現在の知見を反映するものであり，今後，変更される可能性がある。

表2. 中核となる臨床的特徴

| 確実性の<br>レベル | 機能ドメイン   |  |   |  |
|-------------|--|--|---|--|
|             | 眼球運動機能異常   | 姿勢保持障害   | 無動  | 認知機能障害   |
| レベル1        | <b>O1 :</b><br>垂直性核上性注視麻痺  | <b>P1 :</b><br>3年以内の繰り返す<br>誘発によらない転倒                    | <b>A1 :</b><br>3年以内の進行性すくみ足                                     | <b>C1 :</b><br>発語・言語障害。すなわち，<br>非流暢性/失文法性の<br>原発性進行性失語症または<br>進行性発語失行。 |
| レベル2        | <b>O2 :</b><br>緩徐な垂直衝動性運動  | <b>P2 :</b><br>3年以内のpull test<br>(プル・テスト)<br>における転倒傾向    | <b>A2 :</b><br>パーキンソン症状，<br>無動・強剛，体軸優位，<br>およびレボドパ抵抗性           | <b>C2 :</b><br>前頭葉性の認知・行動症状  |
| レベル3        | <b>O3 :</b><br>頻回のmacro square wave<br>jerks (粗大矩形眼球運動)<br>ないし「開眼失行」 | <b>P3 :</b><br>3年以内のpull test<br>(プル・テスト)<br>における3歩以上の後退 | <b>A3 :</b><br>パーキンソン症状，振戦<br>および/または非対称性<br>および/または<br>レボドパ反応性 | <b>C3 :</b><br>大脳皮質基底核症候群  |

レベルの数字が小さいほど，数字が大きいものより，PSPの診断におけるより高い確実性に寄与すると考えられる。中核となる臨床的特徴の操作的定義は表4を参照。

表3. 支持的特徴

| 臨床の手がかり                       | 画像所見                             |
|-------------------------------|----------------------------------|
| <b>CC1 :</b><br>レボドパ抵抗性       | <b>IF1 :</b><br>顕著な中脳萎縮ないし低代謝    |
| <b>CC2 :</b><br>運動減少性, 痙性構音障害 | <b>IF2 :</b><br>シナプス後線条体ドパミン神経変性 |
| <b>CC3 :</b><br>嚥下障害          | <b>CC4 :</b><br>羞明               |

表4. 中核となる臨床的特徴, 支持的な臨床の手がかり, および支持的な画像所見の操作的定義

| ドメイン     | 特徴  | 定義  |
|----------|---|---|
| 眼球運動機能異常 |   |   |
| O1       | 垂直性核上性注視麻痺                                    | 自発的眼球運動の明らかな制限が, 水平面より垂直面において, 上下両方向に, 年齢で予測される以上に認められるが, これは前庭動眼反射の活性化により克服される。疾患後期では前庭動眼反射が消失するか, もしくは項部の筋強剛により前庭動眼反射の手技ができなくなる可能性がある。  |
| O2       | 緩徐な垂直衝動性運動                                    | 衝動性眼球運動の速度(と振幅)が水平方向よりも垂直方向において, より大きく低下する。これは赤外線眼球運動記録装置のような衝動性運動の定量的測定, もしくはベッドサイドの検査によって証明できる可能性がある。注視は, 追従(pursuit) (「私の指を眼で追ってください」)ではなく, 「動いている方の指を見てください」という指示(command)によって, もとの視点から20°を超える角度で指標を動かして評価すべきである。診断のためには, 衝動性運動は, 健常者における単なる最初と最後の眼位ではなく, 検査が患者の眼球運動(眼球回転)を観察するために十分遅くする。衝動性運動の開始の遅延は減速とみなさない。この所見は, 垂直性視運動性眼振の高速相の緩徐化または消失によって支持される(すなわち, 緩徐相のみ維持される可能性がある)。 |
| O3       | 頻回のmacro square wave jerks(粗大矩形眼球運動)ないし「開眼失行」 | macro square wave jerksは, 固視中の急速な不随意のsaccadic intrusionであり, 眼球がもとの眼位から水平に動き, 200~300ミリ秒後に指標に眼球が戻るものをいう。健常者においてはほとんどのsquare wave jerksは振幅が1 degree未満で稀であるが, PSPでは最大3~4 degreeでより頻回(>10/分)である <sup>50</sup> 。「開眼失行」は, 不随意の強制的な閉眼(すなわち, 眼瞼攣縮)なしに眼瞼を一定時間閉じたあと, 随意的に開眼を開始することができないことをいう。この用語が括弧付きで書かれているのは, 開眼開始困難は, 眼瞼挙筋の活性化困難というより眼輪筋の瞼板前部の活性化(すなわち, 瞼板前部の眼瞼攣縮)にしばしば起因するためである。       |
| 姿勢保持障害   |   |   |
| P1       | 3年以内の繰り返す誘発によらない転倒                            | PSPに関連した所見の発症後3年以内に, 起立時のバランスの自発的消失, もしくは2回以上の誘発によらない転倒の既往がある。  |
| P2       | 3年以内のpull test(プル・テスト)における転倒の傾向               | PSPに関連した所見の発症後3年以内に, pull test(プル・テスト)において, 検査者に支えられなければ転倒する傾向がみられる。この試験では患者の背後に立った検査者が患者の肩を素早く強く引いたときの反応を調べる。MDS-UPDRS項目3.12に記載されているように, 被検査者は開眼して直立し, 足は楽に平行に開く。  |
| P3       | 3年以内のpull test(プル・テスト)における3歩以上の後退             | PSPに関連した所見の発症後3年以内に, pull test(プル・テスト)において, 後方に3歩以上動くが, 手助けなくもとに戻ることができる。   |
| 無動       |   |   |
| A1       | 3年以内の進行性すくみ足                                  | 突然で一過性の運動停止もしくはすくみ現象(start hesitation)がPSP関連症状の発症後3年以内に顕著であり, 進行性でレボドパに抵抗性である。疾患経過の初期において, 無動は存在しうるが, 四肢の筋強剛, 振戦, および認知症はないか軽度である。  |
| A2       | パーキンソン症状, 無動・強剛, 体軸優位およびレボドパ抵抗性               | 運動緩慢(bradykinesia)および体軸に優位の筋強剛と, レボドパ抵抗性を示す(操作的定義の臨床的手がかりのCC1を参照)。  |
| A3       | パーキンソン症状, 振戦および/または非対称性および/またはレボドパ反応性         | 筋強剛を伴う運動緩慢(bradykinesia)および/または振戦, および/または四肢の非対称的優位性, および/またはレボドパ反応性(操作的定義の臨床的手がかりのCC1を参照)。   |

(続き)

| ドメイン       | 特徴               | 定義  |
|------------|------------------|---|
| 認知機能障害     |                  |   |
| <b>C1</b>  | 発語・言語障害          | <p>下記の所見が1つ以上、（一過性ではなく）持続的に認められることと定義する：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 非流暢性/失文法性の原発性進行性失語症（nfaPPA）または失文法および/または電文体発語ないし書字</li> <li>2. 発語失行（AOS） 努力性のたどたどしい発語で、一貫性のない音韻の誤りとゆがみ、もしくはゆっくりとした、音韻ごとに分断されたプロソディー発語パターン</li> </ol> <p>かつ単語の理解、対象の知識、および文の復唱中の単語の修正（word retrieval）は保持されている</p>   |
| <b>C2</b>  | 前頭葉性の認知・行動症状     | <p>下記の所見が3つ以上、（一過性ではなく）持続的に認められることと定義する：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. アバシー 興味、自発性、および自発活動の減少が情報提供者もしくは患者にとって明白である。</li> <li>2. 精神緩慢 思考の緩慢化が情報提供者もしくは患者にとって明白である。</li> <li>3. 遂行機能障害症候群 例、逆digit span, Trails BないしStroop試験, Luria配列（年齢および教育で補正した健常者の平均を1.5 SD以上、下回る）。</li> <li>4. 音素性語彙流暢性の低下 例、「D, F, A, またはS」で始まる語を1分以内にいくつ言えるか（年齢および教育で補正した健常者の平均を1.5 SD以上、下回る）。</li> <li>5. 衝動性、脱抑制、または保続 例、社会的に不適切な行動、摂食時に口に詰め込みすぎる、運動の無鉄砲さ、拍手徴候（applause sign）、同語反復、反響言語</li> </ol> |
| <b>C3</b>  | 大脳皮質基底核症候群       | <p>下記の2つのグループからそれぞれ1つ以上の徴候を有するものと定義する（非対称、対称いづれでもよい）：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮質徴候 <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 口頬ないし四肢失行</li> <li>b. 皮質性感覚障害</li> <li>c. 他人の手（limb）徴候<br/>[単なる空中での挙上（levitation）にとどまらない]</li> </ol> </li> <li>2. 運動障害徴候 <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 四肢の筋強剛</li> <li>b. 四肢の無動</li> <li>c. 四肢のミオクローヌス</li> </ol> </li> </ol>  |
| 臨床的手がかり    |                  |   |
| <b>CC1</b> | レボドパ抵抗性          | レボドパ抵抗性は、MDS-UPDRS運動スケールの改善が30%以下と定義する。この基準を満たすためには、患者に1,000 mg以上（もし耐えられれば）を1ヵ月以上投与して評価するか、もしくは患者がこの治療を受けた時点で、少なくとも200 mgのchallenge doseのあとに正式に評価できる。   |
| <b>CC2</b> | 運動減少性、痙性構音障害     | 緩徐で、音量とピッチの低い、耳障りな（harsh）声。   |
| <b>CC3</b> | 嚥下障害             | 他の理由で説明できない、食事の調整を要するほど重度の嚥下困難。   |
| <b>CC4</b> | 羞明               | 順応障害に起因する光知覚への不耐性。  |
| 画像所見       |                  |   |
| <b>IF1</b> | 顕著な中脳萎縮ないし低代謝    | 例えばMRIもしくは <sup>18</sup> F]DG-PETにより示される、橋と比較して中脳において顕著な萎縮または低代謝  |
| <b>IF2</b> | シナプス後線条体ドパミン神経変性 | 例えば <sup>123</sup> I]IBZM-SPECTもしくは <sup>18</sup> F]-DMFP-PETにより示されるシナプス後線条体ドパミン神経変性。   |

表5. 臨床的特徴および臨床の手がかりの組み合わせにより得られる診断の確実性の程度

| 診断の確実性                     | 定義   | 組み合わせ   | 臨床重症                          | 略号            |
|----------------------------|--|---|-------------------------------|---------------|
| Definite PSP<br>(確実例)      | 疾患単位を定義するゴールド<br>スタンダード  | 神経病理学的診断  | 臨床症状を問わない                     | def. PSP      |
| Probable PSP<br>(ほぼ確実例)    | PSPに関する特異度は高いが<br>感度はそれほど高くない<br>治療研究および生物学的研究<br>に適している                 | (O1またはO2) + (P1またはP2)   | リチャードソン症候群を伴うPSP              | prob. PSP-RS  |
|                            |  | (O1またはO2) + A1  | 進行性すくみ足を伴うPSP                 | prob. PSP-PGF |
|                            |  | (O1またはO2) + (A2またはA3)   | パーキンソニズムを主徴とするPSP             | prob. PSP-P   |
| Possible PSP<br>(疑い例)      | PSPに関する感度は十分に高<br>いが特異度は低い<br>記述的疫学研究および臨床的<br>ケアに適している                  | (O1またはO2) + C2  | 前頭葉徴候を主徴とするPSP                | prob. PSP-F   |
|                            |  | O1  | 眼球運動機能異常を主徴とするPSP             | poss. PSP-OM  |
|                            |  | O2+P3   | リチャードソン症候群を伴うPSP              | poss. PSP-RS  |
|                            |  | A1  | 進行性すくみ足を伴うPSP                 | poss. PSP-PGF |
|                            |  | (O1またはO2) + C1  | 発語・言語障害を主徴とするPSP <sup>a</sup> | poss. PSP-SL  |
| Suggestive of<br>PSP (示唆例) | PSPが示唆されるが, possible<br>PSPまたはprobable PSPの<br>条件を満たしていない<br>早期の同定に適している | (O1またはO2) + C3  | CBSを主徴とするPSP <sup>a</sup>     | poss. PSP-CBS |
|                            |  | O2またはO3   | 眼球運動機能異常を主徴とするPSP             | s.o. PSP-OM   |
|                            |  | P1またはP2   | 姿勢保持障害を主徴とするPSP               | s.o. PSP-PI   |
|                            |  | O3+ (P2またはP3)   | リチャードソン症候群を伴うPSP              | s.o. PSP-RS   |
|                            |  | (A2またはA3) + (O3, P1, P2,<br>C1, C2, CC1, CC2, CC3,<br>またはCC4) | パーキンソニズムを主徴とするPSP             | s.o. PSP-P    |
|                            |  | C1  | 発語・言語障害を主徴とするPSP              | s.o. PSP-SL   |
|                            |  | C2+ (O3またはP3)   | 前頭葉徴候を主徴とするPSP                | s.o. PSP-F    |
| C3                         | CBSを主徴とするPSP   | s.o. PSP-CBS  |                               |               |

基本的特徴B1+B2+B3 (表1参照) は, probable PSP (ほぼ確実例), possible PSP (疑い例), およびsuggestive of PSP (示唆例) のすべての基準に当てはまる。中核となる**臨床的特徴**は機能ドメイン [眼球運動機能異常 (O), 姿勢保持障害 (P), 無動 (A), および認知機能障害 (C)] によって定義し, PSPの診断に寄与する, 確実性の推定レベル [1 (確実性が最も高い), 2 (中間), 3 (最も低い)] により層別化される (表2参照)。支持的な**臨床の手がかり** (CC) は表3を参照。臨床的特徴と臨床の手がかりの操作的定義は表4を参照。

<sup>a</sup>Probable 4リポート・タウオパチー (すなわち, PSPまたはCBDのいずれか)。