

大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証～多施設共同研究～ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration～multicenter study～（J-VAC study）

饗場郁子<sup>1)</sup>

下畑享良<sup>2)</sup>、小野寺理<sup>3)</sup>、池内健<sup>4)</sup>、豊島靖子<sup>5)</sup>、柿田明美<sup>5)</sup>、高橋均<sup>5)</sup>、吉田眞理<sup>6)</sup>、村山繁雄<sup>7)</sup>、中野雄太<sup>8)</sup>、徳丸阿耶<sup>9)</sup>、横田隆徳<sup>10)</sup>、大久保卓哉<sup>10)</sup>、内原俊記<sup>11)</sup>、秋山治彦<sup>12)</sup>、長谷川成人<sup>13)</sup>、矢部一郎<sup>14)</sup>、青木正志<sup>15)</sup>、長谷川隆文<sup>15)</sup>、長谷川一子<sup>16)</sup>、新井哲明<sup>17)</sup>、大島健一<sup>18)</sup>、新里和弘<sup>18)</sup>、横田修<sup>19)</sup>、小森隆司<sup>20)</sup>、若林孝一<sup>21)</sup>、齋藤祐子<sup>22)</sup>、櫻井圭太<sup>23)</sup>、足立正<sup>24)</sup>、瀧川洋史<sup>24)</sup>、中島健二<sup>24)</sup>

国立病院機構東名古屋病院神経内科<sup>1)</sup>、新潟大学脳研究所神経内科<sup>2)</sup>、同 分子神経疾患資源解析学<sup>3)</sup>、同 遺伝子機能解析学<sup>4)</sup>、同 病理学<sup>5)</sup>、愛知医大加齢医科学研究所<sup>6)</sup>、東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理（高齢者ブレインバンク）<sup>7)</sup>、同 バイオリソースセンター<sup>8)</sup>、同 放射線診断科<sup>9)</sup>、東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野<sup>10)</sup>、東京都医学総合研究所脳病理形態研究室<sup>11)</sup>、同 認知症プロジェクト<sup>12)</sup>、同 認知症・高次脳機能研究分野<sup>13)</sup>、北海道大学神経内科<sup>14)</sup>、東北大学大学院医学系研究科神経内科<sup>15)</sup>、国立病院機構相模原病院神経内科<sup>16)</sup>、筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学<sup>17)</sup>、東京都立松沢病院精神科<sup>18)</sup>、岡山大学精神科<sup>19)</sup>、東京都立神経病院検査科<sup>20)</sup>、弘前大学脳神経血管病態研究施設脳神経病理学講座<sup>21)</sup>、国立精神・神経医療研究センター臨床検査部<sup>22)</sup>、名古屋市立大学医学研究科放射線医学分野<sup>23)</sup>、鳥取大学脳神経医科学講座脳神経医科学講座脳神経内科学分野<sup>24)</sup>

### 研究要旨

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、corticobasal syndrome (CBS)以外にさまざまな臨床病型が報告されている。CBDの生前における診断率はきわめて低く、2013年にArmstrongらにより発表されたCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)の感度・特異度は高くないことが、その後のvalidation studyにより示された。CBDを正しく診断するためにはわが国のCBD患者の臨床像を明らかにするとともに、Armstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出する必要がある。本年度は病理学的にCBDと診断され、遺伝子および生化学的解析にてCBDであることが確認された症例において臨床像および生前のMRI画像を検討し、Armstrong基準の感度を検証する多施設共同研究を計画した。

### A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome: CBS)は一部に過ぎず、さまざまな臨床像をとることが明らかにされた。そのためCBDの生前診断率はきわめて低い。2013年にArmstrongらによりCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)が提案されたが、その後のvalidation studyによれば、感

度・特異度は高くないことが示されている。わが国のCBD患者の臨床像を多施設共同で明らかにするとともに、CBDと臨床診断した例の背景病理を検討することによりArmstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出し、より精度の高い臨床診断基準を作成することを目標とする。本年度は、病理学的にCBDと診断された症例の臨床像を明らかにすることを目的とする。

## B.研究方法

対象は中央診断（弘前大学，都立神経病院，国立精神・神経研究センター）にて病理学的に CBD と確定診断され，遺伝子および生化学的解析にて CBD であることが確認された症例。中央診断を行う研究機関では，独立して年齢・性別のみの情報を基に，病理学的に CBD の診断基準（Dickson et al. 2002）を満たすかどうかを確認する。新潟大学にて *MAPT* 変異の有無を，東京都医学総合研究所にてウエスタンブロット(WT)法を用いて蓄積タウのバンドパターンが CBD に合致するかを検討する。また診療録から性別，発症年齢，死亡時年齢，初期の診断名，最終臨床診断名，発症時の症候，診療科，CBD Armstrong 診断基準の項目，CBS 改訂ケンブリッジ基準の項目，NINDS-SPSP の項目などを後方視的に調査するとともに，保管されている MRI を東京都健康長寿医療センター，名古屋市立大学へ送付し，神経放射線科医が萎縮の有無・部位，異常信号の有無などについて，性別・年齢のみの情報をもとに，客観的評価を行う。

CBS, PSPS, FBS, NAV の頻度と Armstrong 基準の感度，全 CBD に共通する臨床・画像所見と臨床病型別の臨床・画像特徴を検討する。PSPS を呈した CBD 群については，NINDS-SPSP 診断基準を検討し，NINDS-SPSP の除外項目で CBD を除外できるかどうかについても検討する。

### (倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。個人情報については，連結可能匿名化された ID を付し，個人を特定できる個人情報は収集しない。対応表は各研究機関に保管し，他の研究機関へは提供しない。本研究のデータは施錠可能な部屋（東名古屋病院神経内科医局）の中に保管される。

平成 27 年 9 月 14 日国立病院機構東名古屋病院倫理委員会に申請し，承認された。本研究で扱う

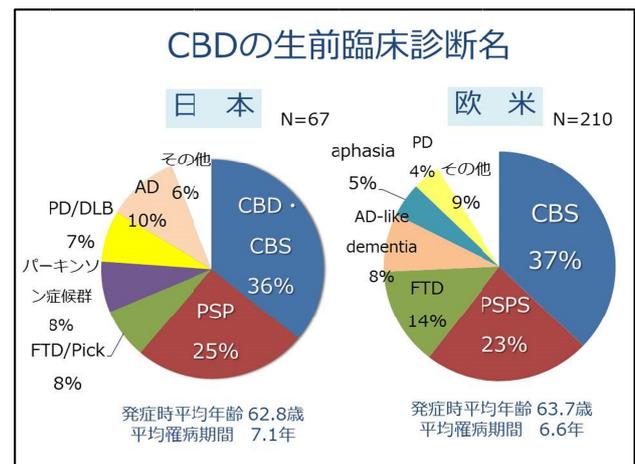
既存試料・情報の使用について，ご遺族から本研究に関する再同意をいただくことは困難であるため，再同意の手続きは行わない。そのため，ご遺族からの問い合わせの機会及び既存試料・情報の研究への利用を拒否する機会を保障するために，平成 27 年 10 月 29 日ホームページ上で本研究の内容を公開した。

## C.結果

### (1)病理診断 CBD 症例

現時点で把握している CBD 病理診断例は 67 名（男性 33 名，女性 34 名）で，発症時平均年齢 62.8 歳（不明 2 名あり），死亡時平均年齢 69.1 歳（不明 1 例あり），平均罹病期間 7.1 年であった。発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 36%，PSP 25%，AD 10%，FTD/Pick 8%，パーキンソン症候群 8%，PD/DLB 7% で，欧米とほぼ同じ割合であったが，失語が主となるタイプは 67 例中 1 例と少なかった。Armstrong 基準で臨床病型に加えられなかった AD-like dementia はわが国でも 1 割存在していた。

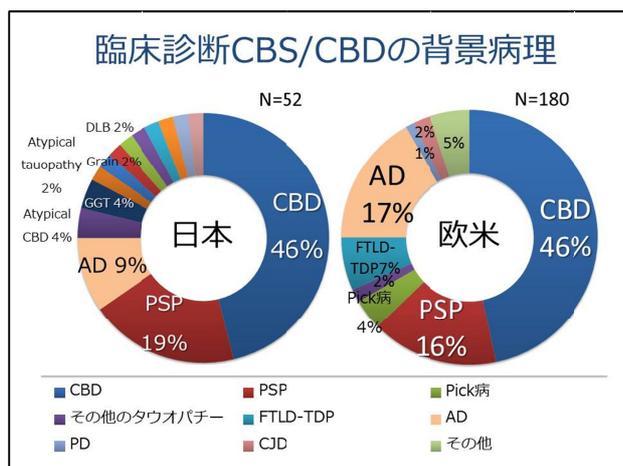


### (2)臨床診断 CBS/CBD 症例

CBDmimics 例（臨床診断が CBS/CBD であったが病理診断が CBD でなかった例）は 28 名（男性 19 名，女性 9 名）で，発症時平均年齢は 66.9

歳，死亡時平均年齢は 77.4 歳であった。

これらに臨床診断 CBS/CBD かつ病理診断 CBD であった 24 例を加えた 52 例の背景病理の内訳は，CBD が 46% ，PSP 19% ，AD 9% ，globular glial tauopathy 4% ，Atypical CBD 4% ，Atypical tauopathy 2% で，CBD の割合は欧米とほぼ同等で，第 2・3 位が PSP, AD であるという点も同じであった。4R tauopathy は全体の 75% を占めた。



上記症例について，中央病理診断，遺伝子および生化学的解析を含めた研究をすすめ，H28 年度の本研究班班会議において結果を報告予定である。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- ・下畑享良，饗場郁子，西澤正豊．総説 大脳皮質基底核変性症の臨床診断基準と治療．BRAIN and NERVE (医学書院) 67(4):513-523 2015.4.1
- ・ Hazuki Watanabe, Naoki Atsuta, Ryoichi Nakamura, Akihiro Hirakawa, Hirohisa Watanabe, Mizuki Ito, Jo Senda, Masahisa Katsuno, Yuishin Izumi, Mitsuya Morita, Hiroyuki Tomiyama, Akira

Taniguchi, Ikuko Aiba, Koji Abe, Kouichi Mizoguchi, Masaya Oda, Osamu Kano, Koichi Okamoto, Satoshi Kuwabara, Kazuko Hasegawa, Takashi Imai, Masashi Aoki, Shoji Tsuji, Imaharu Nakano, Ryuji Kaji, Gen Sobue. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 16(3-4):230-236 2015.6

- ・下畑享良，饗場郁子，西澤正豊．【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第7章)神経・筋多系統萎縮症，進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症．内科 115(6):1203-1209 2015.6
- ・饗場郁子，下畑享良，榊原隆次，吉田真理.特集 神経変性疾患と自律神経障害 進行性核上性麻痺と自律神経障害.神経内科 83(1):44-53 2015.7.25

## 2. 学会発表

- ・饗場郁子，齋藤由扶子，金子真理子，川井充，吉岡勝，松尾秀徳，藤村晴俊，飛田宗重，乾俊夫，千田圭二，玉腰暁子．神経疾患在宅患者における転倒による重篤な外傷の発生率および特徴～J-FALLS 研究～.第 56 回日本神経学会学術大会(新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.20
- ・松田直美，松下紗矢佳，清水啓伍，牧野至泰，久野華子，高松泰行，饗場郁子．進行性核上性麻痺における体重免荷トレッドミルトレーニングの介入効果．第 56 回日本神経学会学術大会メディカルスタッフポスターセッション 1 (新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.20
- ・遠藤邦幸，伊藤大輔，平山哲之，宮嶋真理，両角佐織，安井敬三，榊原聡子，饗場郁子，田村拓也，齋藤由扶子，見城昌邦，犬飼晃，後藤洋二，真野和夫，梅村想，鷲見幸彦，小林麗，奥田 聡，長谷川康博．パーキンソン病患者の治療抵抗性振戦に対するゾニサミド 25mg の有効性の検討．第 56 回日本神経学会学術大会(新潟 朱鷺メッセ)

セ) 2015.5.21

・犬飼晃, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子. Parkinson 病における線条体ドーパミン神経変性と運動/非運動症状. 第 56 回日本神経学会学術大会 (新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.23

・吉田真理, 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎靖, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 奥田聡. Globular glial tauopathies(GGT)の臨床病理学的スペクトラム. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 (福岡九州大学医学部百年講堂) 2015.6.4

・饗場郁子, 吉田真理. パーキンソン症候群における臨床診断と病理診断の乖離. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 (福岡九州大学医学部百年講堂) 2015.6.5

・ I. Aiba, Y. Saito, M. Kaneko, M. Kawai, M. Yoshioka, H. Matsuo, H. Fujimura, M. Tobita, T. Inui, K. Chida, A. Tamakoshi. Incidence and characteristics of serious injuries due to falls resulting from movement disorders- Japanese prospective fall study in elderly patients under home nursing care (J-FALLS). 19TH INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS (SAN DIEGO, CA, USA) 2015.6.17

・饗場郁子. 転倒を来す疾患・障害の臨床像と転倒予防対策 神経難病と転倒 特に進行核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) を中心に. 日本転倒予防学会・第 2 回学術集会(京都 京都テルサ) 2015.10.11

・安東由佳子, 植木美乃, 山脇健盛, 尾崎伊都子, 阿部朱美, 犬飼晃, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 川南勝彦, 松川則之, 小林敏生. パーキンソン病患者の QOL に関連する心理・社会的因子の検討. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(東京 品川プリンスホテル) 2015.10.17

・岩崎 靖, 饗場郁子, 奥田 聡, 三室マヤ, 吉田真理. 進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床像を示

した globular glial tauopathy (GGT). 第 43 回臨床神経病理懇話会・第 12 回日本神経病理学会近畿地方会 (滋賀 滋賀医科大学) 2015.11.1

## H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし