

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)

研究分担者 饗場郁子¹⁾

下畑享良²⁾、小野寺理³⁾、池内健⁴⁾、豊島靖子⁵⁾、柿田明美⁵⁾、高橋均⁵⁾、吉田眞理⁶⁾、村山繁雄⁷⁾、中野雄太⁸⁾、徳丸阿耶⁹⁾、横田隆徳¹⁰⁾、大久保卓哉¹⁰⁾、内原俊記¹¹⁾、秋山治彦¹²⁾、長谷川成人¹³⁾、矢部一郎¹⁴⁾、青木正志¹⁵⁾、長谷川隆文¹⁵⁾、長谷川一子¹⁶⁾、新井哲明¹⁷⁾、大島健一¹⁸⁾、新里和弘¹⁸⁾、横田修¹⁹⁾、小森隆司²⁰⁾、若林孝一²¹⁾、齋藤祐子²²⁾、櫻井圭太²³⁾、足立正²⁴⁾、瀧川洋史²⁴⁾、中島健二²⁵⁾

国立病院機構東名古屋病院神経内科¹⁾、新潟大学脳研究所神経内科²⁾、同 分子神経疾患資源解析学³⁾、同 遺伝子機能解析学⁴⁾、同 病理学⁵⁾、愛知医大加齢医科学研究所⁶⁾、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）⁷⁾、同 バイオリソースセンター⁸⁾、同 放射線診断科⁹⁾、東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野¹⁰⁾、東京都医学総合研究所脳病理形態研究室¹¹⁾、同 認知症プロジェクト¹²⁾、同 認知症・高次脳機能研究分野¹³⁾、北海道大学神経内科¹⁴⁾、東北大学大学院医学系研究科神経内科¹⁵⁾、国立病院機構相模原病院神経内科¹⁶⁾、筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学¹⁷⁾、東京都立松沢病院精神科¹⁸⁾、岡山大学精神科¹⁹⁾、東京都立神経病院検査科²⁰⁾、弘前大学脳神経血管病態研究施設脳神経病理学講座²¹⁾、国立精神・神経医療研究センター臨床検査部²²⁾、名古屋市立大学医学研究科放射線医学分野²³⁾、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²⁴⁾ 国立病院機構松江医療センター神経内科²⁵⁾

研究要旨

病理学的に大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)と診断された症例において遺伝子・生化学・臨床像およびMRI画像の中間解析を行った。わが国における CBD の発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。わが国における CBD の最終臨床診断は CBD/CBS が 39%、進行性核上性麻痺 26%、アルツハイマー型認知症 13%であった。初期には Lewy 小体病と診断されている例が約 3 分の 1 を占め、大脳皮質徴候が少なく運動徴候が多いという傾向がみられた。MRI では PSP pattern（中脳被蓋の萎縮が優位な症例）が最も多かった。今後中央病理診断、遺伝子、生化学解析の結果を合わせ、最終的な検討対象例を絞り込み、解析を行う予定である。

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

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。まず、病

理的に CBD と診断された症例の臨床像を明らかにすることを試みた。

B.研究方法

対象は病理診断にて 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。中央病理診断を行う研究機関（弘前大学、都立神経病院、国立精神・神経医療研究センター）では、独立して年齢・性別のみの情報を基に、病的に 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)法等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。

(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

現時点で把握している CBD 病理診断例 78 名のうち、凍結あり症例は 34 例（男性 33 名、女性 34 名）で、発症時平均年齢 64.9 歳、死亡時平均年齢 72.6 歳、平均罹病期間 7.1 年であった。この中から情報が得られた症例について中間解析を行った。

(1) 遺伝子(*MAPT*)解析 (n=24)

解析を行った 24 名の中で 6 種類の Benign polymorphism を認めた。FTDP-17 の 1 家系で報告のある pathogenic mutation が 1 例で認められた。

(2) 生化学解析 (n=29)

29 名中 25 名は生化学的に CBD として矛盾なしと判断された。1 症例は CBD の特徴(37kD)を有するが、アルツハイマー病に類似した特徴もあり、判断が難しく、バンドが検出されなかった症例を 2 例認めた。

(3) 病理中央診断

6 名で確認作業中。

(4) 臨床像 (n=16)

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 39%、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy:PSP) 26%、アルツハイマー型認知症 13%、前頭側頭型認知症 3%、パーキンソン症候群 10%、パーキンソン病(Parkinson disease : PD)3%であった。CBD の初期診断で最も多いのは PSP25%、ついで PD と CBD が 19%で、PD とレヴィー小体型認知症(Dementia with Lewy body)を合わせて 32%と約 3 分の 1 がレヴィー小体病と診断されていた。

大脳皮質徴候の出現頻度（診察時/全経過）は、認知機能障害 56%/80%、行動変化 46%/71%、失行 14%/25%、失語 21%/45%、う

つ 13%/38%、皮質性感覚障害 0%/10%、他人の手徴候 0%/7%であった。一方運動徴候は、四肢強剛 94%/94%、動作緩慢あるいは動作のぎこちなさ 88%/94%、姿勢の不安定さ 75%/94%、転倒 75%/94%、歩行異常 80%/93%、振戦 27%/33%、四肢ジストニア 27%/29%、ミオクロームス 13%/13%であった。

半数以上の患者で出現していた症候の平均出現時期は、歩行障害 0.9 年、異常行動 1.4 年、言語障害 1.8 年、転倒 1.8 年、認知障害 2.9 年、尿失禁 3.6 年、垂直性注視麻痺 4.1 年、嚥下障害 4.9 年であった。

(4) MRI (n=14)

脳萎縮の局在は前頭葉萎縮が最多(14/14 症例)であった。その他、非対称性大脳萎縮(11/14)、大脳脚萎縮(10/14)、脳梁萎縮(9/14)などの所見が高頻度に認められた。非対称性の大脳白質病変は 6 症例に描出され、皮質下にも病変が存在する 4 症例が典型的な CBD pattern (非対称性の皮質下白質病変、非対称性の萎縮を呈する)と考えられた。全体としては、PSP pattern(中脳被蓋の萎縮が優位な症例)が 6 症例(43%)と最多で、残り 4 症例は Unclassified pattern(軽度の非対称性脳萎縮を有するが、白質病変や中脳被蓋の萎縮など特徴的な所見を呈さない症例)に分類された。

D. 考察

わが国における CBD の発症年齢や罹病期間は欧米の報告とほぼ同等であった。また CBD の臨床病型は CBD、PSP は欧米とほぼ同じだが、FTD が少なく、失語が主となるタイプはなかった。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 13%存在していた。初期診断名は欧米に比べ、CBD が少なく、PSP、PD、DLB と初期診断されている割合が多かった。この要因は、今回の参加施設は神経内科が多いことに起因すると考えられた。

MRI で PSP パターンが多かったが、これは臨床像が PSP であった症例が多かったことと関連していると推察された。今後臨床・画像・病理の関連を検討する必要がある。

遺伝子解析では 1 例に FTDP17 家系で既知の pathogenic mutation が存在し、生化学解析では通常の CBD パターンと異なる結果を示す症例もみられた。今後、遺伝子・生化学・臨床・病理所見を合わせて診断の位置づけを総合的に検討し、最終的に解析する対象を絞り込む予定である。

E. 結論

わが国における CBD の最終臨床診断は CBD/CBS が 39%、PSP 26%、AD 13%であった。初期には Lewy 小体病と診断されている例が約 3 分の 1 を占め、大脳皮質徴候が少なく運動徴候が多いという傾向がみられた。MRI では PSP pattern(中脳被蓋の萎縮が優位な症例)が最も多かった。今後中央病理診断、遺伝子、生化学解析の結果を合わせ、最終的な検討対象例を絞り込み、解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・饗場郁子, 吉田眞理. 第 66 回日本自律神経学会 / リレーレクチャー PART 進行性核上性麻痺における自律神経障害. 自律神経(日本自律神経学会) 51(2):82-86 2014.6

・Tatsumi S, Uchihara T, Aiba I, Iwasaki Y, Mimuro M, Takahashi R, Yoshida M. Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and electron microscopy. Acta Neuropathologica Communications 2:161

2014.12.11

・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

・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, 吉田眞理. 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

・Shimohata T, Kanazawa M, Yoshida M, Saito Y, Iwai K, Yasuda T, Inukai A, Takahashi H, Nishizawa M, Aiba I. Clinical and Imaging Findings of Progressive Supranuclear Palsy With Predominant Cerebellar Ataxia. Mov Disord 31(5):760-762 2016.5

・饗場郁子. 内科医がおさえておくべきパーキンソン病診療のポイント 代表的なパーキンソン病類縁疾患 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核症候群. 内科 118(2):223-228 2016.8.1

・Sakurai K, Imabayashi E, Tokumaru AM, Ito K, Shimoji K, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Ogawa M, Morimoto S, Aiba I, Matsukawa N, Shibamoto Y. Volume of Interest Analysis of Spatially Normalized PRESTO Imaging to Differentiate between Parkinson Disease and Atypical Parkinsonian Syndrome. Magn Reson Med Sci. 2017 Jan 10;16(1):16-22.

2. 学会発表

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 後藤敦子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 田村拓也, 榊原聡子, 犬飼 晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺と臨床診断された症例

の背景病理. 第55回日本神経学会学術大会(福岡 福岡国際会議場) 2014.5.24

・片山泰司, 榊原聡子, 田村拓也, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 犬飼 晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. アルツハイマー病を合併した進行性核上性麻痺の1剖検例. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会(東京 学術総合センター) 2014.6.6

・饗場 郁子. 教育コース 25(生涯教育) PSP, CBD, MSA の臨床診断を病理からふりかえる. 第57回日本神経学会学術大会(兵庫県神戸市神戸国際会議場) 2016.5.20

・松田直美, 松本紗矢佳, 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Ⅰ(新潟 朱鷺メッセ) 2015.5.20

・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

・吉田眞理, 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, 吉田眞理. 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

・岩崎 靖, 饗場郁子, 奥田 聡, 三室マヤ, 吉田眞理 . 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

・松田直美, 森野 陽, 高松泰行, 饗場郁子 . 進行性核上性麻痺における timed up and go test に影響を与える要因 . 第 57 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 (兵庫県神戸市 国際展示場) 2016.5.20

・森野 陽, 松田直美, 高松泰行, 饗場郁子 . 進行性核上性麻痺患者の自宅における FIM 運動項目に影響を与える要因 . 第 57 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 (兵庫県神戸市 国際展示場) 2016.5.21

・饗場郁子 . 病理診断された PSP/CBD の臨床像 . 第 57 回日本神経学会学術大会 (兵庫県神戸市 神戸ポートピアホテル) 2016.5.21

・岩崎 靖, 三室マヤ, 饗場郁子, 奥田 聡, 吉田眞理 . 進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の 1 剖検例 . 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 (青森県弘前市 ホテルニューキャッスル) 2016.6.2

・齋藤由扶子, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 饗場郁子, 犬飼 晃, 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理 . 不規則頻呼吸を特徴とした全経過 15 年の進行性核上性麻痺 PSP の 1 剖検例 . 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会 (青森県弘前市 ホテルニュー

キャッスル) 2016.6.2

・Tokuda T, Ikeuchi T, Takigawa H, Aiba I, Shimohata T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K (Kyoto, Japan). A longitudinal observational study of a cohort of patients with PSP/CBD: The JALPAC project. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (BERLIN GERMANY) 2016.6.19-23

・Aiba I, Saito Y, Yokokawa Y, Kenjo M, Katayama T, Hashimoto R, Sakakibara S, Inukai A, Mimuro M, Iwasaki Y, Yoshida M (Nagoya, Japan). Clinical predictors of progressive supranuclear palsy (PSP) pathology in PSP syndrome. 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (BERLIN GERMANY) 2016.6.19-23

・岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 饗場郁子, 奥田 聡 . 進行性核上性麻痺の臨床像を示した globular glial tauopathy の 1 剖検例 . 第 145 回 日本神経学会東海北陸地方会 (名古屋市熱田区 名古屋国際会議場) 2016.6.25

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 橋本里奈, 榊原聡子, 犬飼 晃, 櫻井圭太, 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理 . 左右差の著明なパーキンソニズムを呈した進行性核上性麻痺の DaT SPECT 所見と病理所見の関連 . 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (京都 京都ホテルオークラ) 2016.10.6

・Aiba I, Ikeuchi T, Takigawa H, Shimohata T, Tokuda T, Morita M, Onodera O, Murayama S, Nakashima K. A Longitudinal Observational Study of a Cohort of Patients with PSP/CBD (the JALPAC Project): Progression of Milestones by Clinical Types. 2016 International Research Symposium

(Jersey City, New Jersey, USA) 2016.10.28

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