

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<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>25)</sup>

国立病院機構東名古屋病院神経内科<sup>1)</sup>、岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野<sup>2)</sup>、新潟大学脳研究所 神経内科<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> 国立病院機構松江医療センター神経内科<sup>25)</sup>

### 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 44%、進行性核上性麻痺 28%、アルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症が各々8%であった。臨床症候の出現頻度は、認知機能障害、遂行機能障害、歩行障害、パーキンソニズムが多く、失行をはじめとする CBS の特徴は少なかった。Armstrong 基準の感度は、診察時 43%、全経過 63%であった。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指す。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。Armstrong 基準における各臨床病型の割合を調べ、感度を検討する。

(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

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 39 例で、発症時平均年齢 65.0 歳、死亡時平均年齢 72.8 歳、平均罹病期間 7.6 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=32)

解析を行った 32 検体の中で Benign polymorphism が 8 家系で見いだされた。FTDP-17 の 1 家系でベルギーから報告のある pathogenic mutation が 1 例で認められた。

### (2) 生化学解析 (n=36)

36 名中 32 名は生化学的に CBD として矛盾なしと判断された。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い例が 1 例、PSP パターンを示す例が 1 例、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

3 症例中央病理診断が完了し、残りの症例について確認作業中。全症例の検討が終了した時点で、問題症例を審議する予定である。

### (4) 臨床像 (n=35)

CBD の生前臨床診断名は CBD/CBS が 44%、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy:PSP) 28%、アルツハイマー型認知症 8%、前頭側頭型認知症 (FTD)8%、レヴィ 小体病 6%であった。CBD の初期診断で最も多いのは CBD/CBS、PSP で各々19%、ついでレヴィ小体病 (PD)14%、Dementia with Lewy body3%) が 17%であったが、その他アルツハイマー型認知症 8%、FTD6%、認知症 6%など多岐にわたっていた。

大脳皮質徴候の出現頻度（診察時/全経過）は、認知機能障害 61%/91%、遂行機能障害 66%/86%、行動変化 34%/59%、失行 28%/44%、うつ 15%/25%、皮質性感覚障害 13%/18%、他人の手徴候 3%/10%

であった。一方運動徴候は、動作緩慢・四肢強剛 85%/88%、姿勢の不安定さ・転倒 62%/85%、歩行異常 78%/94%、振戦 25%/38%、四肢ジストニア 21%/30%、ミオクローヌス 11%/13%であった。その他、垂直性注視麻痺 46%/65%、発語および言語障害 44%/76%、尿失禁 33%/83%であった。

半数以上の患者で出現していた症候の発症から出現までの平均期間は、歩行障害 1.0 年、異常行動 1.2 年、転倒 2.0 年、認知障害 2.4 年、言語障害 2.6 年、尿失禁 3.3 年、垂直性注視麻痺 3.1 年、嚥下障害 4.3 年であった。また移動能力については、発症から介助歩行まで平均 3.4 年、臥床状態まで 4.6 年であった。

Armstrong 基準における臨床病型の割合(診察時/全経過)は、probable CBS 3%/4%、possible CBS 33%/44%、Frontal behavioral-spatial syndrome(FBS) 50%/68%、non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia(naPPA) 7%/21%、progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) 45%/86%であった。また probable sporadic CBD の感度は 43%/63%、possible CBD の感度は 67%/67%であった。

#### (4) MRI (n=25)

MRI を確認できた 25 例中、前頭葉優位の萎縮が 25 例で最も多かった。その他、非対称性大脳萎縮は 21 例、大脳脚萎縮 18 例、側脳室の非対称性拡大が 17 例で観察された。典型的な皮質下優位の白質病変に加え、非対称性脳萎縮を呈した症例 (CBD pattern) が 9 例、白質病変が乏しく中脳被蓋の萎縮が強かった症例 (PSP pattern) が 7 例あり、PSP と鑑別が難しい症例が一定数存在することが確認された。残りの 9 例は、軽度の非対称性萎縮のみで、白質病変や中脳被蓋の萎縮が認められなかった。また、MIBG 集積低下症例が 8 例中 4 例あり、病理学的評価が必要である。

#### 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 は欧米よりやや多く、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 8%存在していた。初期診断名は欧米に比べ CBD が少なく、PSP、レヴィ 小体病と初期診断されている割合が多かった。これは、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。症候の出現時期は、PSP の経過と似ているが、CBD では異常行動が早期に出現していた。

Armstrong 基準の感度は欧米の報告と同等であり、臨床病型は欧米に比べ PSPS が多く、FBS は同等で、CBS、naPPA が少なかった。

MRI では典型的な皮質下優位の白質病変に加え、非対称性脳萎縮を呈する CBD pattern は 25 例中 9 例にとどまり、中脳被蓋の萎縮が目立つ PSP パターンも 7 例で存在した。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コンセンサスミーティングで総合的に検討し、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 病理診断例の臨床症候 35 例、遺伝子 34 例、生化学 36 例、MRI 25 例の解析結果の中間解析結果を報告した。CBD 病理診断例の生前診断率は 44%で、全般性認知機能障害、歩行障害、パーキンソニズムを高頻度に認め、失行を初めとする CBS の特徴や左右差は少なかった。Armstrong 基準の感度は、診察時 43%、全経過 63%で欧米と同等であった。中央病理診断評価、遺伝子、生化学解析の結果より、コンセンサスミーティングで最終的な対象症例を抽出予定である。

**F.健康危険情報** なし

- ・饗場郁子・孤発性タウオパチー(PSP/CBD)の臨床と病態 1.孤発性タウオパチーの臨床と診断・第 36 回日本認知症学会学術集会(石川県金沢市石川県立音楽堂) 2017.11.25

**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