

大脳皮質基底核変性症（CBD）の臨床診断と病理診断の動向

研究分担者 吉田眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所

共同研究者：岩崎靖¹⁾、三室マヤ¹⁾、家田俊明²⁾、安井敬三³⁾、継 泰城⁴⁾、
打田佑人⁵⁾、齊藤由扶子⁶⁾

所属：1) 愛知医科大学加齢医科学研究所 2) 市立四日市病院神経内科 3) 第二
日赤病院神経内科 4) 豊川市民病院神経内科 5) 名古屋市立大学神経内科
6) 東名古屋病院神経内科

研究要旨

大脳皮質基底核変性症（CBD）の臨床病理像は多様であり、臨床診断には大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome, CBS）を用いることが提唱されている。CBD の臨床診断と病理診断の動向を 2010 年以前と以降で検討した。病理診断された CBD33 例中 CBS であった例は、2010 年以前は 29%、2010 年以降は 56% であった。CBS27 例中病理診断が CBD であった例は、2010 年以前は 59%、2010 年以降は 33% であった。CBS を呈し病理学的に CBD 以外であった 7 例は、ピック病 2 例、前頭側頭葉変性症 2 例、globular glial tauopathy (GGT) 2 例、アルツハイマー病 1 例であり、前頭頭頂葉に変性が強い傾向を認めた。CBS の臨床診断例は、最終的な病理診断を確認することが必須と考えられた。

A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration, CBD）の臨床病理像の多様性が指摘され、臨床診断には大脳皮質基底核症候群（corticobasal syndrome, CBS）病理診断には CBD を用いることが提唱されている¹⁾。

Armstrong らにより CBD の臨床像の多様性が指摘されているが、CBD210 例の中で CBS を呈するものの頻度は 37.1% と報告されている²⁾。一方、CBS を明確な臨床症候群として認識して診断すると、CBD の臨床診断の感度が高くなるかについての検討は少ない。臨床診断基準の作成においても、CBS をどの程度重視するかは重要な点である。愛知医科大学加齢医科学研究所の連続剖検例における CBD の臨床診断と病理診断の動向を検討し、臨床病理診断の問題点を抽出した。

B. 研究方法

愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンター（AKBRC）に登録された 5699 剖検例（1983 年～2017 年 10 月）中、病理診断された CBD および臨床診断が CBS/CBD であった症例

を抽出し、臨床診断と病理診断の一致率を 2010 年以前と以降で検討した。また臨床的に CBS/CBD が疑われる疾患の病変分布を検討した。臨床診断は主治医の剖検時の診断を採用し、病理診断は Dickson らの診断基準（2002, Dickson et al.）に準拠した。

病理学的検索は、20% 中性ホルマリン固定パラフィン包埋された前頭側頭葉、中心前回、頭頂後頭葉、基底核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄の細胞脱落とグリオーシス、Gallyas-Braak 嗜銀染色、リン酸化タウ（AT8）、4R タウ（RD4）免疫染色における神経細胞とグリア細胞のタウ陽性封入体を検討した。

（倫理面への配慮）本研究は、愛知医科大学医学倫理委員会の承認を得た愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターの研究の一部として承認されている。

C. 研究結果

（1）病理診断 CBD の臨床診断の経年変化
CBD と病理診断された 33 例の臨床診断は CBD

12例(36%)、PSP 11例(33%)、Lewy小体病(Parkinsonism/PD/PDD/DLB) 8例(24%)、FTD with MND 2例(6%)であった(図1)。33例中1983年から2009年の24例の臨床診断は、CBD 29%、PSP 34%、Lewy小体病 29%、FTD with MND 8%であった(図2)。2010年以降の9例の臨床診断は、CBD 56%、PSP 33%、PD 11%(図3)であり、CBDの臨床診断率はより高くなる傾向を認めた。

(2) 臨床診断 CBS/CBD の病理診断の経年変化

CBS/CBDと臨床診断された症例は27例で、病理診断はCBD 45%、PSP 22%、FTLD-TDP 11%、Pick disease (PiD) 7%、globular glial tauopathy (GGT) 7%、prion病とADがそれぞれ4%であった。(図4)

2010年以前にCBS/CBDと臨床診断された12例の病理診断は、CBD 59%、PSP 25%、FTLD-TDP 8%、Prion 8%であった(図5)。2010年以降にCBS/CBDと臨床診断15例の病理診断は、CBD 33%、PSP 20%、FTLD-TDP 13%、PiD 13%、GGT 13%、AD 7%であった(図6)。

臨床的にCBSを呈したCBD/PSP以外の7症例は、PiD 2例、FTLD-TDP 2例、GGT 2例、AD 1例で、中心前回を含む前頭頭頂葉領域に左右差を伴う皮質病変を示している点で、臨床症候との関連が示唆された。封入体の構成蛋白からみると、4R タウ以外に3R タウ、3R+4R タウあるいはTDP-43の封入体を形成する疾患に観察された。

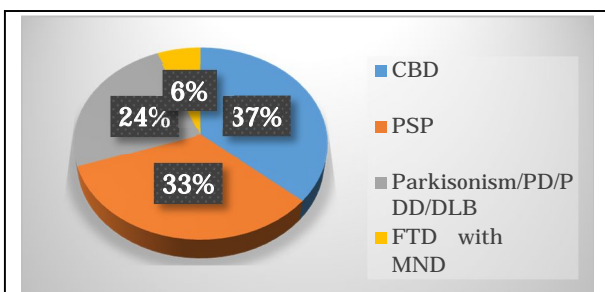


図1 1983年-2017年病理診断 CBD33例

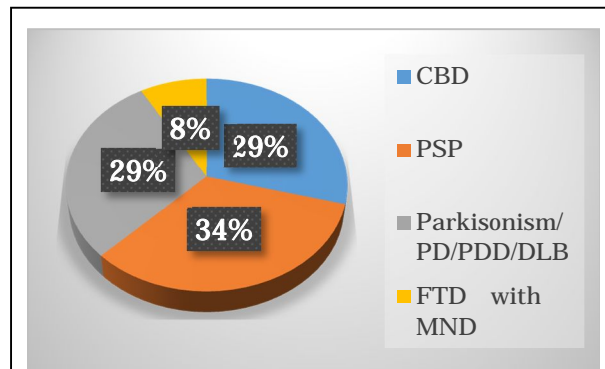


図2 1983年-2009年のCBD24例の臨床診断

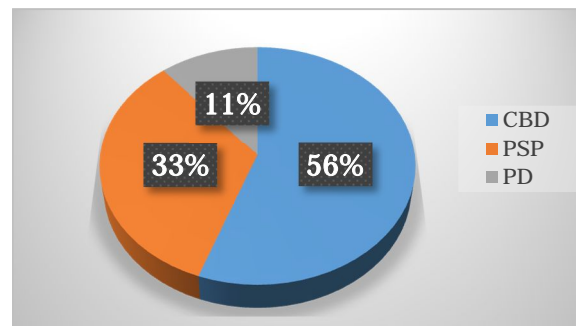


図3 2010年-2017年のCBD9例の臨床診断

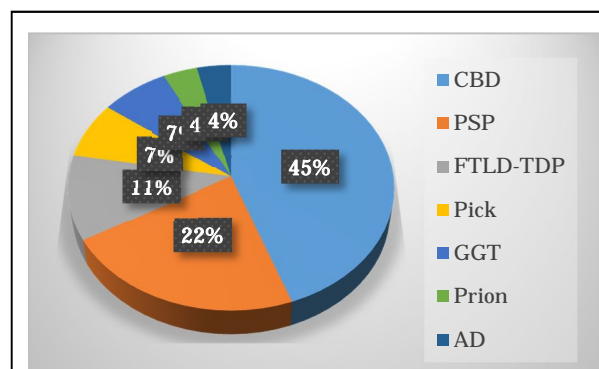


図4 1983年-2017年のCBS27例の病理診断

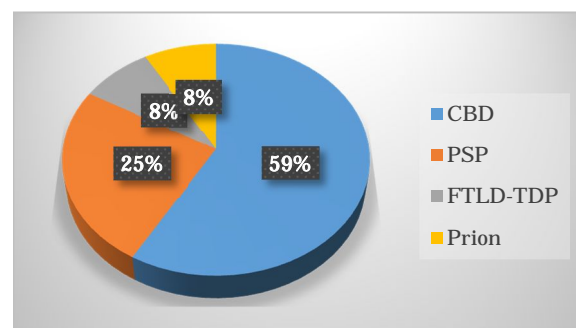


図5 1983年-2009年のCBS12例の病理診断

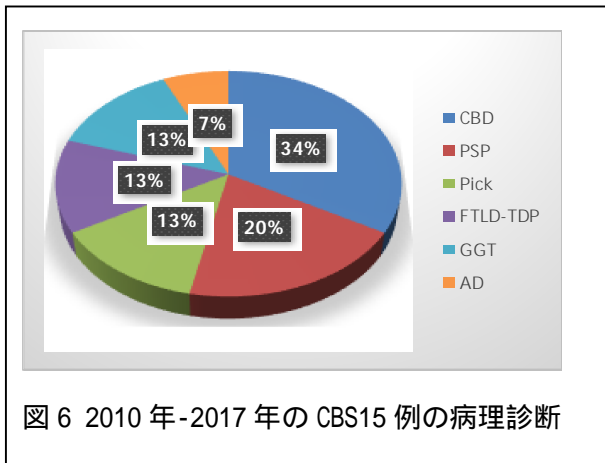


図 6 2010 年-2017 年の CBS15 例の病理診断

(3) CBS を呈した CBD/PSP 以外の症例

CBS を呈した CBD 以外の代表的症例を示す。

【症例 1】死亡時 80 歳男性 病理診断ピック病

【臨床経過】

76歳時に車の自損事故を起こし易怒的となる。右手の失行と物忘れが出現し、77歳時に神経内科を受診した。右手の肢節運動失行、右手関節に軽度の歯車様筋固縮、認知機能低下を認め、頭部MRI では左優位に中心溝周囲～頭頂葉の脳萎縮と血流低下を認め、DAT-SPECTで左優位に線条体の集積低下を示し、CBSと診断された。80歳時のHDS-R 12点、肺炎のため全経過4年4ヶ月で死亡した。

【病理学的所見】

組織学的に、好塩基性類球形の封入体を CA1～CA4、歯状回顆粒細胞、海馬支脚から海馬傍回まで多数認め、皮質深層には ballooned neuron を認めた。封入体は、Gallyas-Braak 染色陰性、Bodian 染色陽性、AT8/RD3 陽性、RD4 陰性を示し、3 リピータウの Pick body (PB) をもつ Pick 病と診断された。皮質の変性は、前頭弁蓋から中心前回、中心後回、頭頂葉に強く、皮質表層の細胞脱落とグリオーシス、海綿状変化、PB と Pick cell (ballooned neuron) を認めた。海馬傍回、島葉、帯状回、扁桃核、前頭葉下面などの辺縁系にも同様の 3R タウの変性を認めたが、皮質の萎縮に比

して神経細胞脱落は比較的軽度であった。

被殻、尾状核、淡蒼球、黒質の神経細胞は比較的保たれ、少数のタウ陽性細胞を被殻、尾状核、黒質に認めた。皮質に ramified astrocyte の形態を認め、neuropil には微細顆粒状のタウの沈着を認めた。白質には軽度の微細顆粒状、線維状のタウの沈着を認めるが粗鬆化やグリオーシスは軽度である。

老人性変化は NFT Braak/AT8 stage II/II、嗜銀顆粒 陰性、老人斑 (A 11-28) CERAD 0, Braak A, Thal phase 1, CAA はくも膜下腔の血管主体にみられ、後頭葉に capCAA, Lewy 小体陰性、pTDP-43 免疫染色では PB に一部陽性像を認めた。血管障害はみられず、多発性微小膿瘍を認めた。

【症例 2】死亡時 62 歳男性 病理診断アルツハイマー病

【臨床経過】

55歳頃から手の動きが悪く、ネクタイが締められなくなり、仕事の能率も悪くなってきた。57歳時に、近医でパーキンソン病と診断され L-dopa やドネペジルなどが投与され、その後着衣失行、認知機能障害が進行した。57歳時に、手のふるえ、物忘れを主訴に神経内科を初診した。神経学的には、顕著な見当識障害、麻痺はないが腱反射は下肢優位の亢進、仮面様顔貌や Myerson 徴候陽性、振戦はなかった。左優位にミオクロームス、筋強剛は左優位に軽度誘発され、L-dopa に対する反応は顕著ではなく、徐々に歩行障害など ADL の低下が進行した。58歳時には尿失禁を繰り返し、発語の極端な減少、右手にもミオクロームスが出現し、62歳時にインフルエンザで入院を契機に歩行不能、経口摂取困難となり尿路感染症で死亡した。臨床的に全経過8年のCBSと診断された。

【病理学的所見】

未固定脳重量1100g、外表からはびまん性的大脑萎縮を認め、右頭頂後頭葉優位の右半球の

萎縮を認めた。剖面では、右半球頭頂後頭葉の体積がやや減少、大脳皮質の幅はやや狭くなり、シルビウス裂の拡大、軽度の脳室拡大を認めた。固有海馬は比較的保たれていた。淡蒼球・視床下核、被殻、尾状核、視床は著変なく、脳幹部は、黒質の軽度褪色、青斑核の褪色を認めるが萎縮はなく、小脳歯状核も保たれていた。

大脳皮質は前頭葉から後頭葉まで、多数の老人斑とアルツハイマー神経原線維変化が出現し、NFT Braak stage VI、AT8 VI、老人斑 CERAD stage C、Braak C、Thal phase 5の高度に進行したADの病理像を示した。海馬、海馬傍回、扁桃核などの辺縁系に多数のNFT、老人斑の出現を認めるが、固有海馬の細胞脱落は比較的軽かった。大脳皮質の表層には海綿状変化と細胞脱落とグリオーシスが目立ち、中心前回、中心後回、頭頂後頭葉の強い変性を示した。

基底核は、被殻、淡蒼球、視床下核、尾状核などに強い神経細胞脱落はみられないが、被殻や尾状核ではNFT、neuropil threadsの出現、グリア細胞の増生を認めた。

脳幹部は、黒質の外側優位の中等度細胞脱落、青斑核の高度細胞脱落、NFTの出現を認め、タウ陽性NFT、neuropil threadsの出現を認め、黒質のタウの出現がADとしては強かった。Tufted astrocytesやAstrocytic plaqueはみられず、白質にはタウの強い沈着はみられなかった。扁桃核に軽度のsynuclein陽性像を認めるが、HEでLewy小体の形態は確認できなかった。pTDP-43は海馬のNFT出現領域にドット状の胞体陽性像を認め二次性の陽性像と考えられた。

D. 考察

CBDの臨床病型の多様性が徐々に認識されるようになり、病理診断例が蓄積されてみるとCBSを呈するCBDは全体の30%程度と考えられている。一方、今回臨床診断と病理診断の動向を経年的に比較すると、CBSの臨床症候単位が認知さ

れ左右差を伴う運動症候を積極的にCBSとして診断する潮流が生まれ、CBSの臨床診断名の元に、様々な変性疾患が集積する傾向が生まれていることが確認された。病理学的にCBDでなかった症例にはAD、PiD、FTLD-TDPなどの大脳皮質を障害する疾患が含まれていた。症例1はCBSを呈したPiDであり、病理学的に頭頂葉に病変が強く、parietal PiDと呼ばれることもある症例である。症例2は、臨床的に左右差を伴う運動障害を示し、病理学的にADと診断された症例である。病変分布は中心前回から頭頂葉に強く、海馬領域の細胞脱落が軽く萎縮も目立たないため、hippocampal sparing type ADと呼ばれることがある。症例1と2では軽度のパーキンソン症候群も観察され、CBSの臨床診断をより裏打ちしたと推測される。病理学的には、症例1と2では淡蒼球・視床下核や黒質に高度な変性はみられなかったため、臨床的に観察されたパーキンソン症候群は、中心前回や頭頂葉の強い変性との関連も否定はできない。症例1では、ドパミントランスポーターの集積低下が、CBSの診断を補強する結果にもなっていた。

E. 結論

CBSの臨床診断をより広く採用する傾向は、今後もしばらく続くことが予想されるが、最終的な病理診断を確認することが、必須と考えられる。

またCBSの症候からCBDを検出できる要素を抽出することが、臨床診断の精度向上に寄与すると考えられる。

文献

1. Boeve BF, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration *Neurology* 1999;53:795-800.

2. Armstrong MJ, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Sasaki H, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Immunohistochemical localization of exoribonucleases (DIS3L2 and XRN1) in intranuclear inclusion body disease. *Neurosci Lett*. 2017 Oct 31;662:389-394. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.061.
2. Mimuro M, Yoshida M, Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Hohara focus of the Kii Peninsula: A multiple proteinopathy? *Neuropathology*. 2017 Oct 23. 2018 Feb;38(1):98-107. doi: 10.1111/neup.12434.
3. Riku Y, Watanabe H, Mimuro M, Iwasaki Y, Ito M, Katsuno M, Sobue G, Yoshida M. Non-motor multiple system atrophy associated with sudden death: pathological observations of autonomic nuclei. *J Neurol*. 2017 Nov;264(11):2249-2257. doi: 10.1007/s00415-017-8604-y.
4. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. Pathologic Involvement of Glutamatergic Striatal Inputs From the Cortices in TAR DNA-Binding Protein 43kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017 Sep 1;76(9):759-768. doi: 10.1093/jnen/nlx055.
5. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, Koyama Y, Hamaguchi M, Fujimura H, Yoshida M, Konishi M, Itoh N, Mochizuki H, Yamashita T. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2017 Sep 1;127(9):3496-3509. doi: 10.1172/JCI94337.
6. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion*. 2017 Jul 4;11(4):284-292. doi: 10.1080/19336896.2017.1345416. Epub 2017 Jul 27.
7. Fukami Y, Okada H, Yoshida M, Yamaguchi K. Successful combination immunotherapy of anti-gamma aminobutyric acid (GABA) receptor antibodypositive encephalitis with extensive multifocal brain lesions. *Rinsho Shinkeigaku*. 2017 Aug 31;57(8):436-440. doi: 10.5692/clinicalneuro.001038. Epub
8. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. An autopsied case of corticobasal degeneration presenting

- with frontotemporal dementia followed by myoclonus. *Neuropathology*. 2017 Jul 14. doi: 10.1111/neup.12398.
9. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology*. 2017 Jul 13. doi: 10.1111/neup.12399.
 10. Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*. 2017 Jun;37(3):241-248. doi: 10.1111/neup.12350
 11. Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded α -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RTQUIC. *Mol Neurobiol*. 2017 May 26. doi: 10.1007/s12035-017-0624-1.
 12. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino KI, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M. Gastrostomy in patients with prion disease. *Prion*. 2017 May 4;11(3):186-194. doi: 10.1080/19336896.2017.1306164
 13. Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology*. 2017 Oct;37(5):420-425. doi: 10.1111/neup.12379.
 14. Hayashi Y, Kimura A, Nakamura H, Mimuro M, Iwasaki Y, Hara A, Yoshida M, Inuzuka T. Neuropathological findings from an autopsied case showing posterior reversible encephalopathy syndromelike neuroradiological findings associated with premedication including tacrolimus for autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15;375:382-387. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.030.
 15. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTLD-like Phenotypes. *Cell Rep*. 2017 Jan 31;18(5):1118-1131. doi: 10.1016/j.celrep
 16. Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, van Swieten JC, Nordberg A, Suhara T, Zhang MR, Higuchi M. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):764-780. doi: 10.1093/brain/aww339

2.学会発表

1. 三室マヤ 他 .紀伊半島H地区に多発する筋

- 萎縮性側索硬化症とパーキンソニズム認知症複合の関連性．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
2. 池田知雅他 .抗 GAD 抗体の著明な上昇とともに病型が進行した stiff person plus syndrome の一剖検例 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 3. 森文秋他 .ポリグルタミン病および核内封入体病における RNA 分解酵素の免疫組織化学的検討．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 4. 安井敬三 他 .進行性非流暢性失語を呈した進行性核上性麻痺の 1 例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 5. 饗場郁子 他 .左右差の著明なパーキンソニズムおよび失行を呈した進行性核上性麻痺 (PSP) の一例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 6. 岩瀬環他 .中心前回の高度変性、錐体路変性を認めた進行性核上性麻痺の 1 剖検例 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 7. 岩瀬環他 .急性期 central pontine myelinolysis の 1 剖検例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 8. 田村拓也他 .偶発的に筋萎縮性側索硬化症の病理を認めた認知症を伴うパーキンソン病の 1 剖検例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 9. 斎藤由扶子他 .全経過 3 年 4 ヶ月、人工呼吸器非装着中に反応性低下を呈した球麻痺型筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の 1 剖検例．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 10. 横井風児他 .筋緊張性ジストロフィー症の中樞神経の神経病理所見．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 11. 吉田眞理 進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の神経病理診断基準．第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会 2017 年 6 月東京都
 12. 吉田眞理 精神科臨床に役立つ神経病理学の知識 第 113 回日本精神神経学会学術総会 2017 年 6 月名古屋
 13. 吉田眞理 神経病理からみたドパミン神経の変性と老化 第 11 回パーキンソン病・運動障害コンgres 2017 年 10 月東京都

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし