

大脳皮質基底核変性症剖検例における神経画像所見の検証～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>  
櫻井圭太<sup>2)</sup>、徳丸阿耶<sup>3)</sup>、J-VAC study group

国立病院機構東名古屋病院神経内科<sup>1)</sup>、帝京大学医学部放射線科学講座<sup>2)</sup>  
東京都健康長寿医療センター放射線診断科<sup>3)</sup>、J-VAC study group

### 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 MRI 所見の解析を行った。画像所見としては「大脳脚を含めた非対称性脳萎縮」が最多であり、高位円蓋部レベルでその左右差が最も明瞭に描出された。CBD に特徴的とされる皮質下優位の大脳白質病変を呈する症例は限られており、「典型的な大脳皮質基底核変性症」と知られている MRI 所見を呈した症例は 9 例(35%)に留まった。一方、8 例(30%)は進行性核上性麻痺に類似した中脳被蓋の強い萎縮を呈した。また、9 例(35%)は大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。今後は臨床病型と画像所見の相関に関する評価を行う予定である。

### 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さまざまな臨床像をとることが明らかにされている。その結果、CBD の生前診断率は容易ではないことが判明している。そのため、生前診断の補助として、画像検査に一定の役割が期待される。しかしながら、CBD の神経画像所見の報告は臨床診断例(いわゆる大脳皮質基底核症候群)が多く、多数の剖検例を用いた検討が十分になされていないのが実情である。今回の研究はわが国の多施設共同研究において病理学的に CBD と診断された症例の神経画像所見を明らかにし、臨床診断の補助となりうる特徴的所見を抽出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 と診断された 26 症例。Magnetic resonance imaging (MRI) が解析対象であり、複数回の MRI 検査が行われている場合は初回の頭部 MRI の解析を行った。2 名の神経放射線画像診断医が萎縮の局在、左右差の有無や大脳白質病変などの信号変化の視覚的な評価に加えて、Global cortical atrophy score (GCA)、Medial temporal atrophy score (MTA) による萎縮の半定量的評価を行った。

(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設可能な部屋(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

多施設共同研究の性質上、一般的な MRI 撮像法である T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 像の横断像、矢状断像、冠状断像が撮像されていることが多く、3 次元的 T1 強調像が撮像されている症例は一部に過ぎなかった。

(1) 脳葉萎縮の局在、程度

前頭葉の萎縮は 100%(26/26 例)に見られ、GCA score は萎縮が強い半球で平均 2.2、弱い半球で平均 1.7 であった。頭頂葉の萎縮は 96%(25/26 例)に見られ、GCA score の平均は 2.0、1.5 であった。側頭葉の萎縮は 58%に見られ、GCA score は

0.7、0.5 であった。後頭葉の萎縮は 19%と最も低く GCA score は 0.2、0.2 であった。前頭葉優位の萎縮を呈する症例が 15 例 (58%) と最多であり、頭頂葉優位の萎縮を呈する症例は 7 例 (27%) であった。側頭葉や後頭葉優位の萎縮を呈する症例は認められなかった。一方、萎縮の局在が指摘し難い症例も 4 例 (15%) 認められた。

#### (2) 海馬萎縮の程度

MTA score による海馬萎縮の評価結果は右側 1.9、左側 1.6 と両側とも軽度であった。罹病期間 13 年で全般的な萎縮を呈する症例を除き、海馬萎縮は軽度 (MTA score 1~2) の症例が多く、他の脳葉と比較して、海馬萎縮が強い症例は認められなかった。

#### (3) 左右差の局在

22 例 (84%) の症例にて視覚的に左右差が認められたが、4 例 (16%) では不明瞭であった。左右差の局在を評価するため、高位円蓋部、半卵円中心、弁蓋部の 3 部位を指標とし、左右差が最も目立つ部位の割合を評価した。結果、precentral knob が描出される高位円蓋部レベルで左右差が目立つ症例が 11 例 (50%) と最多であった。

#### (4) その他の萎縮所見

その他に萎縮が認められた部位として、中脳被蓋 (50%-13/26 例)、大脳脚 (73%-19/26 例) が特徴的であった。また、knife blade atrophy に相当する強い脳回萎縮は 7 例 (27%) に認められた。

#### (5) 信号変化

非対称性の脳白質病変は 12 例 (48%) に認められ、前頭葉優位が 9 例 (36%) と最多であった。大脳皮質下 (5 例)、側脳室周囲に限局する病変 (3 例) から皮質下から側脳室周囲と広範に進展する病変 (4 例) も認められた。その他の信号変化として、視床下核、淡蒼球の T1 強調像での信号上昇がそれぞれ 4 症例、3 症例認められた。

#### (6) 画像所見のパターン分類

CBD に典型的とされる「大脳皮質下優位の白質病変を伴う非対称性脳萎縮」を呈したのは 9 例 (35%) に留まった。一方、「大脳白質病変が乏しく、中脳被蓋の萎縮が強い」ため、進行性核上性麻痺に類似した症例が 8 例 (30%) 認められた。残りの 9 例 (35%) は「大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみ」であった。

### D. 考察

MRI 所見としては「大脳脚を含めた非対称性脳萎縮」が最多であり、高位円蓋部レベルにおいてその左右差が最も明瞭に描出されていた。一方、皮質下優位の脳白質病変を呈する症例は限られており、典型的な CBD と知られている MRI 所見を呈した症例は 9 例 (35%) に留まった。一方、8 例 (30%) は進行性核上性麻痺に類似した強い中脳

被蓋の萎縮を呈した。また、9 例 (35%) は大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。

今回の結果は臨床症候と同様に CBD の MRI 所見は多彩であることを示しており、生前診断において、注意を要すると考えられた。今後、臨床・画像・病理の関連を検討し、CBD の臨床診断における MRI 所見の位置づけを検討する必要がある。

### E. 結論

わが国における病理診断 CBD 26 例の MRI 所見の解析結果を報告した。画像所見としては「大脳脚を含めた非対称性脳萎縮」が最多であり、高位円蓋部レベルでその左右差が最も明瞭に描出された。CBD に特徴的とされる皮質下優位の脳白質病変を呈する症例は限られており、「典型的な大脳皮質基底核変性症」と知られている MRI 所見を呈した症例は 9 例 (35%) に留まった。一方、8 例 (30%) は進行性核上性麻痺に類似した中脳被蓋の強い萎縮を呈した。また、9 例 (35%) は大脳白質病変や中脳被蓋の萎縮を欠き、軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。今後は臨床病型と画像所見の相関に関する評価を行う予定である。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ・饗場郁子, 下畑享良. 第 4 章 疾患各論 A 大脳・基底核 3. 進行性核上性麻痺. 神経変性疾患ハンドブック 神経難病へのエキスパート・アプローチ Handbook of Neurodegenerative Disorders (南江堂 編集 水澤英洋) p.83-99 2018.5.25
- ・金澤雅人, 小野寺理, 饗場郁子. 検査・診断 10. 関連疾患 (1) 進行性核上性麻痺 臨床病型の多様性およびパーキンソン病との鑑別診断 . 日本臨牀 増刊号 パーキンソン病 (第 2 版) 基礎・臨床研究のアップデート (日本臨牀社) p.330-337, 2018.5.31
- ・饗場郁子, 櫻井圭太, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺 認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム (医学書院 編集 富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理) p.173-182, 2018.6.18
- ・饗場郁子, 櫻井圭太, 吉田眞理. 大脳皮質基底核変性症 認知症イメージングテキスト 画僧と病理から見た疾患のメカニズム (医学書院 編集 富本秀和, 松田博史, 羽生春夫, 吉田眞理) p.183-191, 2018.6.18
- ・藤岡伸助, 坪井義夫, 饗場郁子. 特集 4 大認知症以外の「その他の認知症」について: 診断をする際のポイントと最近の知見 大脳皮質基底核変性症 (CBD) / 進行性核上性麻痺 (PSP) の臨床. 老年精神医学雑誌 29(6):603-612 2018.6.20

・ Sakurai K, Morimoto S, Yamamoto A, Hashizume Y Characteristic asymmetric atrophy in a patient with pathologically-confirmed progressive supranuclear palsy, *Neurology and Clinical Neuroscience* 2019 DOI:10.1111/ncn3.12278

## 2. 学会発表

・ 饗場郁子, 池内 健, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 下畑享良, 森田光哉, 村山繁雄, 小野寺理, 長谷川一子, 古和久典, 花鳥律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. 進行性核上性麻痺における臨床型別臨床経過の検討～多施設共同前向きコホート研究～. 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.23

・ 瀧川洋史, 池内 健, 饗場郁子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 長谷川一子, 古和久典, 花鳥律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. PSP Rating Scale による進行性核上性麻痺の経時的変化に関する検討. 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.23

・ 饗場郁子. 教育コース. パーキンソン症候群の最新鑑別診断～Look-alike を知ろう～ Progressive supranuclear palsy and it's look-alike 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 札幌市教育文化会館) 2018.5.23

・ 高松泰行, 松田直美, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者の歩行特性 健常高齢者, パーキンソン病患者との比較 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 ロイトン札幌) 2018.5.25

・ 下畑享良, 饗場郁子, 吉田眞理, 豊島靖子, 村山繁雄, 内原俊記, 新井哲明, 齋藤由扶子, 矢部一郎, 長谷川隆文, 齋藤祐子, 瀧川洋史, 長谷川一子, 池内 健, 長谷川成人, 小森隆司, 若林孝一, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島健二, J-VAC study group. Background pathology of 'corticobasal degeneration (CBD) mimics' -Japanese validation study of CBD-. 第 59 回日本神経学会学術大会 (北海道札幌市 さっぽろ芸術文化の館) 2018.5.26

・ 松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺における転倒頻度に関連する要因～パーキンソン病との比較検討～. 第 59 回日本神経学会学術大会 メディカルスタッフ優秀賞セッション (北海道札幌市 札幌市教育文化会館) 2018.5.26

・ 饗場郁子. 進行性核上性麻痺の新診断基準 ～ The movement disorder society criteria ～. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (京都 ハイアットリージェンシー京都) 2018.7.6

・ I. Aiba, T. Shimohata, S. Murayama, K. Hasegawa, Y. Iwasaki, O. Yokota, H. Fujimura,

M. Sakai, T. Yokota, I. Yabe, H. Takigawa, K. Sugaya, K. Mori, M. Ito, C. Ishida, M. Kobayashi, Y. Hashizume, T. Ikeuchi, M. Hasegawa, M. Yoshida, T. Komori, K. Wakabayashi, Y. Saito, A. Tokumaru, K. Sakurai, K. Nakashima. Clinical features and natural history of pathologically-confirmed corticobasal degeneration: A Japanese validation study of CBD (J-VAC study). *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong)* 2018.10.7

・ Y. Takamatsu, N. Matsuda, I. Aiba. The characteristic of gait in progressive progressive supranuclear palsy. *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong)* 2018.10.7

・ N. Matsuda, Y. Takamatsu, I. Aiba. The timed up and go test (time) is inversely associated with fall frequency in progressive supranuclear palsy. *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Hong Kong)* 2018.10.7

・ Y. Takamatsu, N. Matsuda, I. Aiba. Gait Characteristic in Progressive Supranuclear Palsy. PSP & CBD INTERNATIONAL RESEARCH SYMPOSIUM 2018 (London, UK) 2018.10.25-26

・ 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 饗場郁子, 若林孝一, 齋藤祐子, 小森隆司, 吉田眞理, 村山繁雄, 長谷川成人, 池内健, 下畑享良, 中島健二. J-VAC study における大脳皮質基底核変性症の画像所見-臨床, 画像, 遺伝子, 生化学の多角的検討- 第 48 回日本神経放射線学会 (久留米市 久留米シティプラザ) 2019.2.14-16 .

## 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