

大脳皮質基底核症候群を呈した大脳皮質基底核変性症および進行性核上性麻痺剖検例に
おける臨床像の比較検討～多施設共同研究
(Japanese validation study of corticobasal degeneration : J-VAC study) ～

研究分担者 饗場郁子 国立病院機構東名古屋病院脳神経内科

共同研究者 J-VAC study group

研究要旨

大脳皮質基底核症候群 Corticobasal syndrome(CBS)あるいは大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration(CBD)と最終臨床診断され、病理学的に診断された大脳皮質基底核変性症 (CBD-CBS) および進行性核上性麻痺 (PSP-CBS) において臨床像の異同を多施設共同で明らかにする。左右差の目立つ四肢強剛・無動、全般性認知機能障害、遂行機能障害、姿勢保持障害・転倒は CBD-CBS と PSP-CBS 共通の所見であった。尿失禁は CBD-CBS で、垂直性核上性注視麻痺・垂直性 saccade の速度低下、皮質性感覚障害、失行は PSP-CBS で頻度が高い傾向を示した。主要症候出現までの期間に差を認めなかったが、CBD-CBS の方が機能予後が不良であった。Armstrong 基準の感度・特異度は特に診察時では高くなく、既報と同様の結果であった。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、PSP をはじめさまざまな臨床像をとることが明らかにされた。一方、CBS の背景疾患も多彩であり、CBD は半数未満で、PSP、アルツハイマー病、FTLD-TDP (Frontotemporal lobar degeneration characterized by TDP-43 immunoreactive inclusions)、レヴィー小体病、プリオン病など多彩はプロテノパチーが含まれる。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、感度は従来の基準と変わらず、特異度が低いことが示されている。本研究班の中で行っている Japanese validation study of corticobasal degeneration : J-VAC study の中から、CBS を呈した CBD 患者(CBD-CBS)及び PSP 患者(PSP-CBS)における生前の臨床像・経過を比較検討し、背景疾患を予見する所見の有無について検討した。

B.研究方法

対象は J-VAC 研究に登録され CBD-CBS (登録施設で病理学的に CBD と診断) および PSP-CBS 例の中で、十分な臨床記録を確認できた例。診療録を後方視的に解析し、診察時・及び全経過各々における臨床症候の出現頻度を比較し、Armstrong 基準の検証を行った。また診療録を後方視的に解析し、臨床症候の出現頻度を診察時及び全経過各々で比較し、Armstrong 基準の検証を行った。また主要症候出現までの期間を Kaplan-Meier 法にて log-rank test を用いて比較検討した。

(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。本研究は平成 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、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

CBD-CBS 12 例および PSP-CBS 8 例が該当した。死亡時年齢は CBD-CBS 71.9 ± 6.1 歳、PSP-CBS 75.0 ± 6.5 歳、罹病年数は CBD-CBS 8.3 ± 2.9 年、PSP-CBS 9.5 ± 4.2 歳で死亡時年齢、罹病年数ともに有意差はなかった。

初期診断名は CBD-CBS では 12 例中 CBS7 例(58%)、PSP2 例(17%)、認知症 1 例(8%)、アルツハイマー型認知症 1 例(8%)、多発性脳梗塞 1 例(8%)、一方 PSP-CBS12 例中、CBS は 6 例(75%)、多系統萎縮症 2 例(12.5%)、進行性失語症 2 例(12.5%)であった。

表 1. CBS の症候出現頻度

	CBD-CBS % 診察時/全経過	PSP-CBS % 診察時/全経過
四肢強剛/無動	100/100	88/100
四肢ジストニア	73/82	50/75
四肢 myoclonus	33/36	13/14
口舌/四肢失行	56/60	63/88
皮質性感覚障害	33/44	67/100
他人の手徴候	9/18	13/34

CBS の症候では、四肢強剛・無動、四肢ジストニアは CBD-CBS、PSP - CBS ともに出現頻度が高かった。一方、口舌あるいは四肢失行、皮質性感覚障害は PSP-CBS で頻度が高い傾向であった。また、四肢ミオクローヌス、他人の手徴候は両疾患ともに頻度が少なかった。

表 2. CBS 以外の症候出現頻度

	CBD-CBS % 診察時/全経過	PSP-CBS % 診察時/全経過
認知機能障害	50/91	63/88
遂行機能障害	70/88	80/100
姿勢保持障害/転倒	67/92	71/100
垂直性注視麻痺/緩徐垂直性衝動運動	33/44	57/100
尿失禁	27/90	29/57

CBS 以外の症候では、認知機能障害、遂行機能障害、姿勢保持障害・転倒は CBD-CBS、PSP-CBS いずれにおいても高頻度にみられた。また、尿失禁は CBD-CBS で、垂直性注視麻痺/緩徐垂直性衝動運動は PSP-CBS で、頻度が高い傾向であった。

あるため、再同意の手続きは行わない。そのため、
表 3. Armstrong 基準の感度・特異度

	Probable sporadic CBD	Possible CBD
CBD-CBS (感度)	30%/50%	60%/70%
PSP-CBS (特異度)	40%/75%	17%/29%

Armstrong 基準の全経過を通じた感度は probable は 50%、possible で 70%、特異度は probable は 75%、possible で 29%であったが、いずれも診察時の感度・特異度は低かった。

CBD-CBS と PSP-CBS の生命予後に差はなかった(P=0.50)。主要症候出現までの期間は、転倒、垂直性注視麻痺、言語障害、嚥下障害、経管栄養、尿失禁、認知機能障害については有意差を認めなかったが、歩行障害、移動介助になるまで、臥床状態になるまでの期間は、CBD-CBS は PSP-CBS に比べ、早期であった(歩行障害 p=0.038、動介助 p=0.018、臥床状態 p=0.001)。

D. 考察

欧米では CBS の背景疾患として CBD は 46%、背景疾患としては CBD は 46%、次いで AD17%、PSP16%とされている。CBD-CBS と PSP-CBS を比較した研究では、初期の転倒は PSP で頻度が高い傾向であったというものや、CBD-CBS に特異的な所見は認めなかったという結果が示されている。

今回の検討で、CBD-CBS と PSP-CBS の臨床症候の出現頻度や経過の差異が明らかになり、今後の臨床診断基準の策定に寄与できると思われる。

E. 結論

CBS を呈した CBD と PSP の臨床像の異同を検討し共通点と相違点が明らかになった。最終的には中央病理診断結果及びコンセンサス会議を経て修正し、PSP 以外の CBDmimics 例を含めた検討を加え Armstrong 基準の改訂を行う必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・饗場郁子. 各論 2. 進行性核上性麻痺 a. 歴史, 臨床像, 診断基準, mimics. 非定型パーキンソンズム 基礎と臨床 (文光堂 編集 下畑享良) p.105-113 2019.5.18
- ・饗場郁子. § 8-28 進行性核上性麻痺(PSP). 1391 専門家による 私の治療 2019-20 年度版 (日本医事新報社 監修: 猿田享男 北村惣一郎) 2019.7.4
- ・饗場郁子. 特集 新時代「令和」の前頭側頭葉変性症はいずこへ . 前頭側頭葉変性症と関連疾患 進行性核上性麻痺 最近の進歩と今後の方向性 . 老年精神医学雑誌 30(10):1127-1138, 2019.10.20

2. 学会発表

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 片山泰司, 見城昌邦, 橋本里奈, 榊原聡子, 佐藤美咲, 中辻秀朗, 犬飼 晃, 岩崎 靖, 三室マヤ, 赤木明生, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺新診断基準の検証～病理診断例における感度・特異度の検討～. 第 60 回日本神経学会学術大会(大阪 大阪国際会議場) 2019.5.23

・齋藤祐子, 饗場郁子, 佐野輝典, 小松奏子, 池内 健, 長谷川成人, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 日本神経病理学会ブレインバンク委員会. 大脳皮質基底核変性症における多角的診断の重要性. 第 60 回日本神経学会学術大会(大阪 大阪国際会議場) 2019.5.23

・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, 徳丸阿耶, 花島律子, 中島健二, JALPAC 研究グループ. Longitudinal study of PSP rating scale and clinical diagnosis in PSP cases. 第 60 回日本神経学会学術大会(大阪 大阪国際会議場) 2019.5.24

・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, 中辻秀明, 佐藤実咲, 犬飼 晃, 岩崎 靖, 三室マヤ, 安藤孝志, 池田知雅, 池内 健, 瀧川洋史, 村上あゆ香, 吉田眞理. 大脳皮質基底核症候群を呈した Diffuse Lewy body disease の剖検例. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会(愛知 愛知県産業労働センター ウィンクあいち) 2019.7.15

・饗場郁子, 吉田眞理. PSP/CBD における臨床と病理. ワークショップ 2 臨床に繋げる・繋がる神経病理. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会(愛知 愛知県産業労働センター ウィンクあいち) 2019.7.16

・松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者の歩行特性. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(東京 浜松町コンベンションホール) 2019.7.26

・饗場郁子, 横川ゆき, 齋藤祐子, 藤村晴俊, 齋藤由扶子, 榊原聡子, 犬飼 晃, 矢部一郎, 酒井素子,

菅谷慶三, 横田 修, 小森隆司, 若林孝一, 岩崎 靖, 三室マヤ, 安藤孝志, 池田知雅, 吉田眞理. リチャードソン症候群を呈した進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の比較検討. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(東京 浜松町コンベンションホール) 2019.7.26

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 榊原聡子, 橋本里奈, 佐藤実咲, 竹中宏幸, 犬飼 晃, 小林 靖, 平野光彬, 安藤孝志, 岩崎靖, 宮原弘明, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. 正常圧水頭症でシャント手術後, リチャードソン症候群を呈した一剖検例. 第 56 回名古屋臨床神経病理アカデミー(日本神経病理学会名古屋地区地方会)(愛知 名古屋大学医学部研究棟 3 号館) 2019.8.3

・I. Aiba, Y. Saito, Y. Yokokawa, T. Katayama, M. Kenjo, R. Hashimoto, S. Sakakibara, M. Sato, H. Nakatsuji, A. Inukai, Y. Iwasaki, M. Mimuro, A. Akagi, M. Yoshida. Validation of the diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy in pathologically confirmed patients. International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (France Nice) 2019.9.24

・Ikuko Aiba, Yufuko Saito, Yuki Yokokawa, Taiji Katayama, Rina Hashimoto, Satoko Sakakibara, Misaki Sato, Masakuni Kenjo, Akira Inukai, Yasushi Iwasaki, Maya Mimuro, Hiroaki Miyahara, Akio Akagi, Yuichi Riku, Mari Yoshida. Validation of the diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy in pathologically confirmed patients. TAU Global Conference 2020 (Washington, D.C. USA) 2020.2.13

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

J-VAC 共同研究グループ

研究機関		職名	研究者氏名
国立病院機構あきた病院	脳神経内科	脳神経内科部長	小林道雄
弘前大学大学院医学研究科	脳神経病理学講座	教授(大学院医学研究科長・医学部長)	若林孝一
北海道大学大学院医学研究院	神経病態学分野神経内科	准教授	矢部一郎
東京医科歯科大学	脳神経病態学	教授	横田隆徳
		臨床教授	大久保卓哉
	長寿・健康人生推進センター	教授・センター長	石川欽也
東京都医学総合研究所	認知症・高次脳機能研究分野	分野長	長谷川成人
東京都立松沢病院	精神科	医長	大島健一
		医長	新里和弘
東京都健康長寿医療センター	神経内科・ブレインバンク(神経病理)	神経内科部長 ブレインバンク(神経病理)部長	村山繁雄
	放射線診断科	部長	徳丸阿耶
帝京大学	放射線科学講座	准教授	櫻井圭太
東京都立神経病院	検査科	部長	小森隆司
	脳神経内科	部長	菅谷慶三
国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部	医長	齊藤祐子
横浜市立脳卒中・神経脊椎センター	臨床研究部	部長	秋山治彦
国立病院機構相模原病院	脳神経内科	脳神経内科医長 / 神経難病研究室室長	長谷川一子
愛知医科大学 加齢医学研究所	神経病理部門	教授	吉田真理
		准教授	岩崎 靖
岐阜大学大学院 医学系研究科	脳神経内科	教授	下畑享良
		講師	林 祐一
小山田記念温泉病院	脳神経内科	部長	森恵子
		医師	伊藤益美
国立病院機構鈴鹿病院	脳神経内科	脳神経内科部長	酒井素子
国立病院機構大阪刀根山医療センター	脳神経内科	副院長	藤村晴俊
		医師	森 千晃
京都府立医科大学	分子脳病態解析学	教授	徳田隆彦
鳥取大学	医学部医学科脳神経医学講座 脳神経内科分野	教授	花島律子
		講師	瀧川洋史
		講師	足立正
国立病院機構松江医療センター	脳神経内科	院長	中島健二
		診療部長	古和久典
岡山大学	医学部	客員研究員	横田修
慈恵病院	慈恵精神医学研究所	客員研究員	
きのこエスポール病院	精神科	院長	
国立病院機構匡王病院	脳神経内科	第三診療部長	石田千穂
特定医療法人楽山会 三島病院	精神科	理事長	田中政春
社会福祉法人長岡福祉協会 小千谷さくら病院	脳神経内科	医長	出塚次郎
新潟大学	脳研究所 脳神経内科	教授	小野寺理
	脳研究所 遺伝子機能解析学	教授	池内健
	脳研究所 病理学分野	教授	柿田明美
		准教授	清水 宏
脳研究所 脳疾患標本資源解析学分野	准教授	他田真理	
医療法人潤生会 脳神経センター阿賀野病院	脳神経内科	副院長	青木賢樹
東北大学大学院医学系研究科	神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野	教授	青木正志
		准教授	長谷川隆文
		助教	菊池昭夫
東京医科歯科大学	脳神経病態学	特任教授	内原俊記
新渡戸記念中野総合病院	脳神経内科	臨床部長	
東京都医学総合研究所	精神行動医学分野 うつ病プロジェクト	客員研究員	
名古屋大学大学院医学系研究科	神経内科学	教授	勝野雅央
藤田医科大学病院	脳神経内科	教授	渡辺宏久
名古屋大学医学部	附属病院	病院助教	橋詰淳
刈谷豊田総合病院・脳神経内科	脳神経内科	脳神経内科部長	丹羽央佳
名古屋第二赤十字病院	脳神経内科	部長	安井敬三
碧南市民病院	脳神経内科	脳神経内科部長	伊藤慶太
市立四日市病院	脳神経内科	部長	家田俊明