

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 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

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多施設共同で遺伝子・生化学・臨床像および MRI 画像の解析を行った。わが国における病理診断 CBD の最終臨床診断は大脳皮質基底核症候群(CBS)が 44%、進行性核上性麻痺 (PSP)28%、アルツハイマー型認知症 8%、前頭側頭型認知症 8%であった。認知機能障害、遂行機能障害、歩行障害、パーキンソンニズムの出現頻度が多く、失行をはじめとする CBS の特徴は少なかった。病理診断 CBD の MRI 所見は「典型的な CBD」の所見が認められたのは 35%に留まり、30%は PSP に類似した中脳被蓋の強い萎縮を呈した。35%は軽度の非対称性萎縮を呈するのみであった。CBS を呈した CBD 例 (CBD-CBS) と PSP 例 (PSP-CBS) の比較検討では、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。Armstrong 基準の感度・特異度は、既報と同様の結果であった。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・画像所見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することを目標とする。

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プロット(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。

また 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の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する。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

CBD と病理診断され凍結脳組織が保存されている症例は 35 例で、発症時平均年齢 65.0 歳、死亡時平均年齢 72.9 歳、平均罹病期間 8.1 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=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

吉田眞理班員の研究報告書参照。

(4) CBD の臨床像 (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 spranuclear 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。

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。

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 35%/46%、Frontal behavioral-spatial syndrome(FBS) 48%/67%、non-fluent /agrammatic varant of primary progressive

ahasia(naPPA) 7%/22%、progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS) 43%/85%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。

(5) CBD-CBS 例と PSP-CBS 例の検討

CBD-CBS12 例および PSP-CBS 8 例が該当し、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。CBS の症候では、四肢強剛・無動、ジストニアは CBD-CBS ともに出現頻度が高く、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。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。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。一方、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。

Armstrong 基準の全経過を通じた感度は probable50%、possible70%、特異度は probable 75%、possible29%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)。

(6) MRI (n=26)

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。

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。これは、今回の参加施設は脳神経内科が多いことに起因すると考えられた。また 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。Armstrong 基準の感度は欧米の報告と同等であった。

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 33%にとどまり、中脳被蓋の萎縮が目立つ PSP パターンも 30%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。

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。

今後、中央病理診断結果及びコンセンサス会議を経て遺伝子・生化学・臨床・病理所見を合わせて最終的に解析する対象を絞り込み、PSP 以外の CBDmimics 例を含めた検討を加え Armstrong 基準の改訂を行う予定である。

E. 結論

わが国における CBD 病理診断例の臨床症候、遺伝子、生化学、MRI の解析および CBS を呈した CBD と PSP の臨床像の異同を報告した。最終的に中央病理診断結果及びコンセンサス会議を経て、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。

F.健康危険情報 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
	長寿・健康人生推進センター	臨床教授	大久保卓哉
東京都医学総合研究所	認知症・高次脳機能研究分野	教授・センター長	石川欽也
東京都立松沢病院	精神科	分野長	長谷川成人
		医長	大島健一
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	新里和弘
	放射線診断科	部長	村山繁雄
帝京大学	放射線科学講座	部長	徳丸阿耶
東京都立神経病院	検査科	准教授	櫻井圭太
	脳神経内科	部長	小森隆司
国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部	部長	菅谷慶三
横浜市立脳卒中・神経脊椎センター	臨床研究部	医長	齊藤祐子
国立病院機構相模原病院	脳神経内科	部長	秋山治彦
愛知医科大学 加齢医科学研究所	神経病理部門	脳神経内科医長 / 神経難病研究室室長	長谷川一子
		教授	吉田真理
岐阜大学大学院 医学系研究科	脳神経内科	准教授	岩崎 靖
		教授	下畑享良
小山田記念温泉病院	脳神経内科	講師	林 祐一
		部長	森恵子
国立病院機構鈴鹿病院	脳神経内科	医師	伊藤益美
国立病院機構大阪刀根山医療センター	脳神経内科	脳神経内科部長	酒井素子
		副院長	藤村晴俊
京都府立医科大学	分子脳病態解析学	医師	森 千晃
		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
慈圭病院	慈圭精神医学研究所	客員研究員	
きのこエスポール病院	精神科	院長	
国立病院機構医王病院	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

