

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
神経変性疾患領域における基盤的研究（分担）研究報告書

大脳皮質基底核変性症における臨床像および臨床診断基準の検証～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

J-VAC 研究に登録され、各施設で病理学的に CBD と診断された例についてコンセンサス会議を開催し、中央病理診断、生化学および遺伝子解析の結果より、CBD と確定診断した例における臨床像および Armstrong 基準の感度を検討した。CBD では認知機能障害、遂行機能障害、歩行障害、パーキンソニズムを高頻度に認める一方、失行を始めとする CBS の症候は少なかった。生前診断率は初期は 25%、最終臨床診断においても 50%であった。Armstrong 基準の感度は欧米の報告に比べ probable sporadic CBD は低く、possible CBD は同等であった。今後 CBDmimics 例における特異度の結果と合わせ、陽性的中率の高い診断基準提案につなげたい。

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 の生前における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。わが国における CBD の臨床像を明らかにするため、本年度は J-VAC 研究コンセンサス会議の結果、最終的に神経病理学所見、生化学および遺伝子解析の結果より、CBD と確定診断された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

J-VAC 研究に登録され、各施設で病理学的に CBD と診断された例について弘前大学、都立神経病院、国立精神・神経研究センターにて病理診断を行い、2020 年 2 月 15 日に愛知医大にて中央病理診断コンセンサス会議が開催された。さらに 2020 年 9 月 22 日に J-VAC 研究全体のコンセンサス会議を開催し、神経病理学所見、生化学および遺伝子解析の結果より、CBD と確定診断した例を対象とした。発症年齢、死亡時年齢、初期の診断名、最終臨床診断名、症候の出現頻度を後方視的に調査するとともに、Armstrong 基準の感度を検討した。

(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、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。本研究のデータは旋錠可能な部屋（東名古屋病院神経内科医局）の中に保管される。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

各施設で病理診断された CBD 症例は 37 例であったが、進行性核上性麻痺 (PSP) の疑われた 3 例、*MAPT* 変異例 1 例、統合失調として長く経過し CBD の病理学的所見が極めて軽微な 1 例を本研究から除外することが決定された。最終的に対象となったのは 32 例 (男性 16 名、女性 16 名)。発症年齢  $65.4 \pm 8.1$  (45-83) 歳、死亡時年齢  $73.0 \pm 8.2$  (50-87) 歳、罹病年数  $7.9 \pm 3.1$  (3-17) 年。

最終臨床診断は CBD/CBS 16 (50%), PSP 8, アルツハイマー型認知症(DAT) 3, パーキンソン病(PD) 1, 前側頭型認知症(FTD) 3, クモ膜下出血後遺症 1 例であった。初期診断は CBD/CBS 8 (25%), PSP 5, DAT 4, FTD 3, PD 3, レヴィー小体型認知症(DLB) 1, 認知症 2, 脳梗塞 2, その他 4 例であった。

大脳皮質徴候では、認知機能障害 90%, 遂行機能障害 84%, 行動変化 56%が半数以上に見られ、運動徴候では歩行障害 96%, 運動緩慢・強剛 90%, 姿勢保持障害 90%を高頻度に認め、その他の徴候として尿失禁 85%, 垂直性核上性注視麻痺 63%も半数以上で認めた。一方、CBS の特徴である失行は 48%, ジストニア 42%, ミオクローヌス 25%, 皮質性感覚障害 21%, 視空間障害 13%, 他人の手徴候 7%と頻度が低かった。Armstrong 基準の感度は probable sporadic CBD 46%, possible CBD 67%であった。

#### D. 考察

我が国における CBD の発症年齢は欧米の報告とほぼ同等で、罹病年数はやや長かった。

最終臨床診断名の割合は CBD/CBS は 50%で欧米の 37%に比べ高く、PSP は 25%, 欧米では 23%とほぼ同頻度であった。また DAT は欧米 8%に対し我が国でも 9%に認めた。一方、我が国では FTD は少なく、失語が主症状となる病型はみられなかった。

初期診断名として CBD/CBS は 22%で欧米 27%に比べやや少なく、逆に PSP は 19%で欧米 6%に比べ頻度が高かった。また認知症, DAT, ピック病, FTD などの認知病名を 3 割以上で認め、欧米 (9%) より高頻度であった。PD, DLB などレヴィー小体型病と診断されている例も 12%に認めた。

認知機能障害は欧米同様、大脳皮質徴候の中で最も多く、失行は欧米の報告では 57%であったが我が国では半数以下であった。その他の大脳皮質徴候としては皮質性感覚障害 21%, 視空間障害 13%, 他人の手徴候は 7%で、これらは欧米例においても 3 割以下であったが我が国ではさらに頻度が低かった。運動徴候として歩行障害, 運動緩慢・強剛, 姿勢保持障害の頻度が高く、ジストニア, 振戦, ミオクローヌスの頻度が低い点は欧米例と同様の傾向であった。

CBD における Armstrong 基準の感度は Alexander らと比べ possible CBD はと同等で 67%, Probable sporadic CBD は低く 46%にとどまった。今後、CBDmimics 例における特異度を検討し、Armstrong 基準の改訂を行う必要がある。

#### E 結論

我が国において神経病理学, 生化学および遺伝子解析の結果より、CBD と確定診断した例臨床像および Armstrong 基準の感度を検討した。今後

CBDmimics 例で特異度を検討し、陽性適中率の高い診断基準の立案が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ 饗場郁子. 第 11 章前頭側頭葉変性症とその他の変性性認知症疾患 大脳皮質基底核変性症の臨床のポイント, B 疫学, C 臨床症状, D 検査, E 診断 (鑑別診断), F 治療・効果判定・リハビリテーション. G 経過・予後, H 患者・家族・看護師・メディカルスタッフへの指導・アドバイス. 認知症ハンドブック第 2 版 (医学書院 編集: 中島健二, 下濱俊, 富本秀和, 三村将, 新井哲明) p.706-707, p.715-734, 2020.11.1 認知症ハンドブック 2 版 2020
- ・ 饗場郁子. III 疾患別各論 A 脳疾患 29 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. 脳神経疾患 最新の治療 Current Therapy in Neurological Diseases 2021-2023 (編集: 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 南江堂) p.175-178 2021.2.20
- ・ 五十嵐 中, 饗場郁子, 正路章子, 岩崎勝彦, 齋藤快路, Alice Niann-Woei Chen, 羽山明宏. 進行性核上性麻痺の社会的・経済的負担に関する推計 Estimating the Social and Economic Burden of Progressive Supranuclear Palsy in Japan. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 48(6)911-926 2020.6.29
- ・ Vassilena Iankova, Gesine Respondek, Gerard Saranza, Cèlia Painous, Ana Cámara, Yaroslau Compta, Ikuko Aiba, Bettina Balint, Nikolaos Giagkou, Keith A. Josephs, Mika Otsuki, Lawrence I. Golbe, Kailash P. Bhatia, Maria Stamelou, Anthony E. Lang, Günter U. Höglinger, for the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Video-tutorial for the Movement Disorder Society criteria for progressive supranuclear palsy. Parkinsonism and Related Disorders 78:200-203 2020.9.22
- ・ 饗場郁子. 特集 難病研究の進歩 I. 神経・筋 進行性核上性麻痺. 生体の科学 71(5)384-385 2020.10.15
- ・ 中島健二, 饗場郁子他. 進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020 (編集: 進行性核上性麻痺(PSP)診療ガイドライン 2020 作成委員会 監修: 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」一般社団法人日本神経治療学会) 神経治療学 37(3)435-493 2021.2.5 公開

##### 2. 学会発表

- ・ Tien Dam, Adam L. Boxer, Lawrence I. Golbe, Günter U. Höglinger, Huw R. Morris, Irene Litvan,

- Anthony E. Lang, Jean-Christophe Corvol, Ikuko Aiba, Michael Grundman, Kubra Kamisoglu, Michael J. Wald, Danielle L. Graham, Joseph Kupferman, Kristine Harper, Beth Tidemann-Miller, Lili Yang, John O’Gorman, Samantha Budd Haerberlein. RESULTS FROM THE PLACEBO-CONTROLLED PERIOD OF THE PHASE 2 PASSPORT STUDY OF GOSURANEMAB IN PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY (PSP). Advances in Alzheimer’s and Parkinson’s Therapies an AAT-AD/PDTM Focus Meeting (entirely virtual meeting) 2020.4.2-5
- 橋本里奈, 佐藤実咲, 榊原聡子, 見城昌邦, 横川ゆき, 片山泰司, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼 晃. 進行性すくみ足を伴う進行性核上性麻痺についての臨床的検討. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山県岡山市 岡山コンベンションセンター) 2020.8.31-9.2
  - 松田直美, 高松泰行, 饗場郁子. 進行性核上性麻痺患者に対する運動療法は姿勢保持およびバランス能力を向上させる. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山県岡山市 岡山コンベンションセンター) 2020.8.31-9.2
  - 林 祐一, 饗場郁子, 下畑享良. 進行性核上性麻痺に対する抗コリン薬による医師主導臨床試験プロトコルの作成. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山県岡山市 岡山コンベンションセンター) 2020.8.31-9.2
  - 加藤新英, 林 祐一, 吉倉延亮, 山田 恵, 木村 暁夫, 饗場郁子, 中島健二, 下畑享良. MDS-PSP 基準に基づいた進行性核上性麻痺の診断補助ツール (PSP Dx Assist) の開発. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山県岡山市 岡山コンベンションセンター) 2020.8.31-9.2
  - 饗場郁子, 吉田眞理, 下畑享良, 林 祐一, 佐野輝典, 齋藤祐子, 村山繁雄, 長谷川一子, 岩崎靖, 酒井素子, 若林孝一, 小森隆司, 中島健二. 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の臨床像. 第 61 回日本神経学会学術大会 (岡山県岡山市 岡山コンベンションセンター) 2020.8.31-9.2
  - I. Aiba, M. Yoshida, T. Shimohata, Y. Hayashi, T. Sano, Y. Saito, S. Murayama, K. Hasegawa, Y. Iwasaki, M. Sakai, K. Wakabayashi, T. Komori, K. Nakashima. Clinical features and natural course of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy presenting as corticobasal syndrome. MDS Virtual Congress2020 2020.9.12-9.16
  - 饗場郁子, 吉田眞理. シンポジウム 3 タウ病変の疾患特異性ー臨床診断から分子基盤までー PSP と CBD の臨床的区別は可能か?ー臨床診断基準の問題点ーClinical distinction between PSP and CBD, possible? -pitfalls around the current criteria-. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会 (WEB 開催 特別サイト: 金沢市) 2020.10.14
  - 饗場郁子. 注目すべき疾患における自律神経障害-3 進行性核上性麻痺の自律神経障害と病理. 第 38 回日本神経治療学会学術集会 (東京新宿区 京王プラザホテル ハイブリット開催) 2020.10.30
  - Ikuko Aiba, Tien Dam, Adam L. Boxer, Lawrence I. Golbe, Günter U. Höglinger, Huw R. Morris, Irene Litvan, Anthony E. Lang, Jean-Christophe Corvol, Michael Grundman, Kubra Kamisoglu, Michael J. Wald, Danielle L. Graham, Joseph Kupferman, Kristine Harper, Beth Tidemann-Miller, Lili Yang, John O’Gorman, Samantha Budd Haerberlein. Result from passport, a phase 2 study of gosuranemab in progressive supranuclear palsy. 第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (福岡市 ホテル日航福岡) 2021.2.22
  - 小林孝輔, 坪井丈治, 豊島義哉, 吉川由規, 鈴木智子, 森海音, 横井淳史, 松田直美, 榊原聡子, 佐藤実咲, 橋本里奈, 横川ゆき, 饗場郁子. 進行性すくみ足を伴う進行性核上性麻痺の認知機能障害ーRichardson 症候群との比較検討ー. 第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (福岡市 ホテル日航福岡 ハイブリット開催) 2021.2.22-24
- 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(理事・副学長)	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	教授・センター長	石川欽也
	脳神経病態学	臨床教授	大久保卓哉
横浜市立みなと赤十字病院	神経内科	部長	
東京都医学総合研究所	脳・神経科学研究分野	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	神経病理(高齢者ブレインバンク)	部長	齊藤祐子
	放射線診断科	部長	徳丸阿耶
国立長寿医療研究センター	放射線診療部	医長	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
	脳神経内科	医長	林健太郎
国立精神・神経医療研究センター	臨床検査部	部長	高尾昌樹
	臨床検査部	医師	佐野輝典
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	岩崎 靖
		特命研究教授	吉田真理
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
		リハビリテーション科部長	井上貴美子
		脳神経内科医員	森 千晃
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所	脳機能イメージング研究部	医長	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
	医学部医学科脳神経医学講座 神経病理学分野	准教授	足立 正
国立病院機構松江医療センター	脳神経内科	名誉院長	中島健二
		副院長	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
社会福祉法人長岡三古老人福祉会	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	病院講師	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
国立長寿医療研究センター	病院	病院長	鷺見幸彦
愛知県済生会病院 (元国立病院機構名古屋医療センター)	神経内科	第一神経内科部長	向井栄一郎
東京大学	脳神経内科	教授	戸田達史
		助教	前田明子
		助教	久保田暁
大阪大学大学院連合小児発達学研究所附属 子どもの心の分子統御機構研究センター	ブレインバンク・バイオリソース部門	常勤特任教授	村山繁雄