

大脳皮質基底核症候群における CBD pathology を示唆する所見および CBD 臨床診断基準の検証
 ～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 下畑享良¹, 林 祐一¹, J-VAC study group

¹ 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

研究要旨

わが国における大脳皮質基底核症候群 corticobasal syndrome (CBS)において、大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) を示唆する所見および Armstrong 基準の感度・特異度を検証した。J-VAC 研究に登録された CBD (遺伝子, 生化学, 病理学的に CBD と確定診断) 32 例および CBD mimics 32 例の中から「Armstrong 基準の CBS あるいは MDS-PSP 基準の CBS に該当する例」を CBS として抽出すると、Armstrong 基準の感度は probable sporadic CBD で 55%, possible CBD で 82%, 特異度は probable sporadic CBD 54%, possible CBD 37%であった。CBS の中で CBD pathology を示唆する臨床症候は認められなかった。CBD の方が移動能力の悪化が早く、歩行障害出現および経管栄養開始時期が早期であった。

A.研究目的

大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome: CBS)は大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)の典型的な臨床像であるが、CBS の背景疾患は多様で多彩で、CBD は約半数に過ぎないことが明らかにされている。2013 年に Armstrong らにより CBD の臨床診断基準(Armstrong 基準)が提案されたが、その後の validation study によれば、感度・特異度は高く示されている。わが国における CBS において、背景病理を明らかにするとともに Armstrong 基準の感度・特異度を検証し、CBS の中で CBD を示唆する所見があるかどうかを検討した。

B.研究方法

J-VAC 研究に登録された CBD (遺伝子, 生化学, 病理学的に CBD と確定診断) 32 例および CBD mimics 32 例の中から「Armstrong 基準の CBS あるいは MDS-PSP 基準の CBS に該当する例」を CBS として抽出し、Armstrong 基準の感度・特異度を検証した。また年齢、性別、罹病年数および臨床症候の出現頻度を CBD pathology (以下 CBD) と non CBD pathology (以下 non-CBD) で比較し、CBD に有意な所見の有無を検討する。さらに主要症候出現までの期間を Kaplan-Meier 法 (Log Rank 検定) にて比較した。

(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。本研究のデータは施設可能な部屋(東名古屋病院脳神経内科医局)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

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

合計 31 例が CBS に該当した。CBS の中で CBD は 12 例 (39%) を占め、non-CBD は 19 例 (61%) であった。Non-CBD の内訳は PSP10 例 (うち 1 例は glioblastoma を合併)、アルツハイマー病 (AD) 3 例、Globular glial tauopathy (GGT) 2 例、FTLD-TDP 1 例、FTLD-FUS 1 例、Dementia with Lewy bodies (DLB) 1 例、Prion 病 1 例であった。

CBS における Armstrong 基準の感度は、probable sporadic CBD は診察時 44%, 全経過 55%, possible CBD は診察時 80 %, 全経過 82% であった。一方特異度は probable sporadic CBD では診察時 50%, 全経過 54%, possible CBD では診察時 18%, 全経過 37% と低かった。

CBD と non-CBD の間で、発症年齢、死亡時年齢、罹病年数、性別ともに有意差は認めなかった。発症時の症候、診察時および全経過を通じた症候において、CBD に有意に頻度の高い所見はみられなかった。移動介助になるまでの期間 ($P = 0.017$)、臥床までの期間 ($P = 0.000$) は CBD で有意に短く、歩行障害出現時期 ($P = 0.042$) 及び経管栄養開始時期 ($P = 0.004$) が CBD で有意に早期であった。

D.考察

わが国における CBS の背景病理は CBD が 39% と最も多く、次いで PSP 32%, GGT 7% と 4R タウオパチ

ーが 77%を占め、AD は 10%であった。欧米の CBS180 例の検討によれば CBD が 46%, 次いで AD17%, PSP16%であり、4R タウオパチーは CBS 全体の 63%であり、わが国では CBS に占める 4R タウオパチーの割合が高い傾向を示した。この理由としては、本研究には脳神経内科からの登録が多く、認知症や精神疾患を背景とする施設からの症例が少ないため、PSP の割合が欧米の約 2 倍と高く、AD の割合が少なかったと推察される。

欧米では CBS の中でミオクロームスが AD で多いなどの報告がみられるものの CBD を示唆する有意な所見は見出されていない。本研究においても CBS における症候の出現頻度は、初発症状、診察時、全経過いずれにおいても CBD と Non-CBD の間で有意差を認めた症候はなかった。

一方経過という点においては、CBD と Non-CBD で生存予後に差はなかったものの、機能予後(移動介助までおよび臥床状態までの期間)は CBD の方が悪いという新たな知見が得られた。さらに歩行障害出現時期および経管栄養開始時期も CBD の方がより早期であった。

E 結論

わが国における CBS において、Armstrong 基準の感度は probable sporadic CBD で 55%, possible CBD で 82%, 特異度は probable sporadic CBD 54%, possible CBD 37%であった。CBS の中で CBD pathology を示唆する臨床症候は認められず、CBD の方が移動能力の悪化が早く、歩行障害出現および経管栄養開始時期がより早期であった。

G.研究発表

1. 論文発表

1) 古賀俊輔, 饗場郁子. 特集中枢性自律神経障害 update タウオパチーにおける自律神経障害の捉え方. BRAIN and NERVE 74(3)257-262 2022.3.1

2) 饗場郁子, 水田孝子, 丸山 聡, 小田有香. 特集 Parkinson 病および類縁疾患の新しい治療 Parkinson 病ケアと多職種チームワーク. 脳神経内科 96(2)214-220 2022.2.25

3) 饗場郁子. 15.神経・筋疾患 進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy(PSP). 今日の治療指針 私はこう治療している 2022 年版(医学書院 総編集:福井次矢, 高木 誠, 小室一成 責任編集;下畑享良他) Vol.64 p.986 2022.1.1

4) 饗場郁子. 連載 認知症診断のための神経所見のとり方 進行性核上性麻痺の診察のポイント. 老年精神医学雑誌 32(10):1100-1109 2021.10.20

5) 饗場郁子. PSP について. 進行性核上性麻痺(PSP) 病気の理解と対応 在宅療養の患者・家族・多職種のために(著者代表:饗場郁子, 監修:佐藤猛, 企画:パーキ

ンソン症候群・認知症フォーラム, 研究助成:(公財)神経研究所 精神神経科学センター) p.1-4 2021.9

6) 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, Lili Yang, Beth Tidemann-Miller, Joseph Kupferman, Kristine Harper, Kubra Kamisoglu, Michael J. Wald, Danielle L. Graham, Liz Gedney, John O'Gorman, Samantha Budd Haeberlein, PASSPORT Study Group. Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. Nature medicine (Nat Med) 27(8):1451-1457, doi: 10.1038/s41591-021-01455-x. Epub 2021.8.27

7) Takashi Ando, Yuichi Riku, Akio Akagi, Hiroaki Miyahara, Mitsuaki Hirano, Toshimasa Ikeda, Hiroyuki Yabata, Ryuichi Koizumi, Chisato Oba, Saori Morozumi, Keizo Yasui, Atsuko Goto, Taiji Katayama, Satoko Sakakibara, Ikuko Aiba, Motoko Sakai, Masaaki Konagaya, Keiko Mori, Yasuhiro Ito, Hiroyuki Yuasa, Masayo Nomura, Kristine Joyce L Porto, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Maya Mimuro, Yoshio Hashizume, Masahisa Katsuno, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida. Multiple system atrophy variant with severe hippocampal pathology. Brain Pathology e13002. doi: 10.1111/bpa.13002. Epub 2021.7.13

8) Yasuyuki Takamatsu, Ikuko Aiba. Skeletal muscle loss and body composition in progressive supranuclear palsy: A retrospective cross-sectional study. PLOS ONE 16(6):e0253079. doi: 10.1371/journal.pone.0253079 2021.6.10 online

9) 饗場郁子, 下畑享良. 特集 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度 第7章 神経・筋 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症. 内科 127(4)増大号:844-849 2021.4.1

1. 学会発表

1) 饗場郁子. Symposium III Controversies 蓄積したα-シヌクレインを除去することが疾患修飾療法になるか?:Yes or No Speaker: No の立場から. "Takamatsu" International Symposium for PD & MD in TOKYO 2022.3.12

2) 吉川由規, 小林孝輔, 日比野淳, 伊藤陽子, 奥田聡, 饗場郁子. 咽頭気管分離術後に常食摂取と人工咽頭で発声が可能となった多系統萎縮症の1例 意思決定の過程とリハビリテーション. 第39回日本神経治療学会学術集会 2021.10.30

3) 松田直美, 饗場郁子. 【老年神経疾患の転倒・転落～転ばぬ先の杖を考える-5】高齢神経疾患患者に対する転倒予防のリハビリテーション. 第39回日本神経治療

学会学術集会 2021.10.29

4) 饗場郁子. 【老年神経疾患の転倒・転落～転ばぬ先の杖を考える-1】高齢神経疾患患者における転倒の特徴と対策～オーバービュー～. 第 39 回日本神経治療学会学術集会 2021.10.29

5) 橋本里奈, 饗場郁子, 犬飼 晃, 奥田 聡, 矢端博行, 吉田眞理, 岩崎 靖. 錐体路徴候を前景とし進行性核上性麻痺(PSP-PLS)と病理診断した一例. 第 161 回日本神経学会東海北陸地方会 2021.10.23

6) Takamatsu Yasuyuki, Aiba Ikuko. The loss of skeletal muscle mass in progressive supranuclear palsy, MDS Virtual Congress 2021, 2021.9.17-22

7) 饗場郁子. 教育講演4 進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症 Hot Topics. 第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2021.7.2

8) 饗場郁子, 下畑享良, 吉田眞理, 池内 健, 長谷川成人, 齊藤祐子, 小森隆司, 若林孝一, 長谷川一子, 中島健二. 大脳皮質基底核変性症剖検例における自然史および生命予後～多施設共同研究～. 第 15 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス 2021.7.1

9) 青木俊貴, 松田直美, 榊原聡子, 橋本里奈, 横川ゆき, 饗場郁子, 犬飼晃, 奥田聡. 神経筋疾患患者に対する HAL 歩行トレーニング効果の検証. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.22

10) 林祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 齊藤祐子, 小森隆司, 内原俊記, 林健太郎, 佐野輝典, 齋藤由扶子, 池内健, 饗場郁子, J-VAC-study group. 本邦における CBD mimics の臨床的特徴(J-VAC study). 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.21

11) 犬飼晃, 佐藤美咲, 榊原聡子, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 奥田聡. 神経変性疾患患者の HAL®歩行訓練反復の成果. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.21

12) 饗場郁子, 林祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 若林孝

一, 小森隆司, 齊藤祐子, 池内健, 長谷川成人, 中島健二, J-VAC 研究グループ. レクチャーマラソン 07 わが国における大脳皮質基底核症候群の臨床と病理. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.21

13) 池田彩, 舩山学, 吉田眞理, 高梨雅史, 李元哲, 井下強, 柴-福嶋佳保里, 孟紅蕊, 天羽拓, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 熱田直樹, 中村亮一, 藤内玄規, 曾根淳, 和泉唯信, 梶龍兒, 森田光哉, 谷口彰, 西岡健弥, 今居譲, 祖父江元, 服部信孝, JaCALS. Two novel variants in CHCHD2 associate with TDP-43 pathology among amyotrophic lateral sclerosis. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.20

14) 榊原聡子, 佐藤美咲, 橋本里奈, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼晃, 奥田聡. 球脊髄性筋萎縮症患者の筋肉量と移動能力の関係. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.20

15) 饗場郁子, 吉田眞理, 下畑享良, 若林孝一, 小森隆司, 齊藤祐子, 池内健, 長谷川成人, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島健二, J-VAC 研究グループ. わが国における大脳皮質基底核変性症病理診断例の臨床スペクトラム～多施設共同研究～. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.20

16) 安藤孝志, 陸雄一, 赤木明生, 宮原弘明, 後藤敦子, 片山泰司, 榊原聡子, 大羽知里, 両角佐織, 安井敬三, 酒井素子, 小長谷正明, 森恵子, 伊藤泰広, 湯浅浩之, 野村昌代, 三室マヤ, 勝野雅央, 岩崎靖, 吉田眞理. Hippocampal dominant-variant of multiple system atrophy. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.19

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

