

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 分担研究報告書

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

J-VAC 研究に登録され、遺伝子・生化学・病理学的に CBD と診断された 32 例および最終臨床診断が CBS/CBD であった CBD mimics 32 例において生前の臨床所見を検討し、臨床診断基準を提案した。1.主要項目:(1)45歳以降に発症し罹病年数が1年以上である (2)明らかな家族歴がない (3)錐体外路徴候:①四肢筋強剛ないし無動 ②歩行障害 ③姿勢保持障害・転倒 ④四肢ジストニア (4)大脳皮質徴候:①全般性認知機能障害 ②遂行機能障害 ③行動変化あるいは性格変化 ④四肢失行 2.除外項目:顕著かつ持続的なレボドパの反応、起立性低血圧、上位かつ下位運動ニューロン徴候、局所症状を説明しうる限局性病変。Possible CBD:1.主要項目の(1)(2)を満たし、(3)の1項目以上かつ(4)の1項目以上を満たす 2.除外項目に抵触しない。Probable CBD:possible CBD に加え「発症時すくみ足あり」、あるいは「診察時構音障害なく、発症年齢 66 歳以下」満たす。

本研究より提案した CBD 診断基準案の感度は possible 74%、probable 48%、特異度は possible 41%、probable 95%であった。

A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD) は多様な臨床像を示す一方で、典型的な臨床像である大脳皮質基底核症候群 (Corticobasal syndrome: CBS) の背景疾患も多様であり、CBD の生前診断率が極めて低い。本研究班の中で実施した J-VAC 研究の結果をもとに、CBD 臨床診断基準を提案する。

B. 研究方法

J-VAC 研究に登録され、遺伝子・生化学・病理学的に CBD と診断された 32 例および最終臨床診断が CBS/CBD であった CBD mimics 32

例において、発症年齢、臨床症候の頻度および Armstrong 基準の除外基準に該当したかどうかを検討した。さらに CBD pathology かどうかを従属変数、性別、発症年齢、CBS の解析で背景病理により有意差のみられた項目を独立変数として決定木分析をCRT方式で行い、考査検証を行った。

(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、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. 研究結果

CBD の最小発症年齢は 45 歳であった。

錐体外路徴候で頻度の高い所見は順に「四肢筋強剛ないし無動」「歩行障害」「姿勢保持障害・転倒」「四肢ジストニア」、大脳皮質徴候では「全般性認知機能障害」「遂行機能障害」「行動変化あるいは性格変化」「失行」の順であった。

除外基準では幻覚、振戦、語義失語あるいはロゴペニック型原発性進行性失語等が CBD に該当した。また脳脊髄液 Aβ42/タウ低下などアルツハイマー病を除外する項目は CBD および CBDmimics いずれもほとんどの症例で実施されていなかった。

主要項目として CBD で感度が高い所見を採用し、本来、他疾患を除外すべき基準が CBD に抵触しないよう、診断基準を考案した。また、臨床現場で検査の実施ができない項目は除外項目に含めないこととした。

1. 主要項目：

(1) 45歳以降に発症し、罹病年数が1年以

上である

(2) 明らかな家族歴がない

(3) 錐体外路徴候：①四肢筋強剛ないし無動 ②歩行障害 ③姿勢保持障害・転倒 ④四肢ジストニア

(4) 大脳皮質徴候：①全般性認知機能障害 ②遂行機能障害 ③行動変化あるいは性格変化 ④四肢失行

2. 除外項目：

顕著かつ持続的なレボドパの反応、起立性低血圧、上位かつ下位運動ニューロン徴候、局所症状説明しうる限局性病変

(1) possible CBD

1. 主要項目の(1)(2)を満たし、(3)の1項目以上かつ(4)の1項目以上を満たす

2. 除外項目に抵触しない

上記を possible CBD とすると、感度は、57%/74%(診察時/全経過)、特異度は 32%/41%であった。

(2) probable CBD

決定木分析の結果より、CBS の中で「発症時すくみ足あり」、あるいは「発症時すくみ足なく、診察時構音障害なく、発症年齢 66 歳以下」を満たす場合、CBD-CBS16 例中 13 例を CBD pathology と診断し(感度 81%)、Non-CBD32 例中 27 例を Non-CBD と診断できた(特異度 84%)。

以上より、possible CBD に「発症時すくみ足あり」、あるいは「診察時構音障害なく、発症年齢 66 歳以下」を加える(probable CBD)と、感度 38%/48%(診察時/全経過)、特異度は 89%/95%となった。

D. 考察

昨年までの研究結果より、わが国の CBD において、Armstrong 基準の感度は possible 68%、probable 46%、特異度は possible 47%、

probable 75%であった。

本研究より提案した診断基準案の感度は感度は possible 74%、probable 48%、特異度は possible 41%、probable 95%で、Armstrong 基準と比べ、possible は特異度がやや低いが、感度がやや高く、probable は感度は同等で、特異度が高い結果となった。

E. 結論

病理で確定診断された CBD 症例および CBD mimics 症例の臨床所見を元に、CBD の臨床診断基準(possible CBD および probable CBD)を提案した。

F.健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2022/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

饗場郁子, 下畑享良, 吉田眞理. 特集 運動失調症をきたす神経疾患 進行性核上性麻痺の小脳型 (PSP-C). 脳神経内科 98(1):36-43 2023.1.25

Yasuyuki Takamatsu, Ikuko Aiba. Reduction in Skeletal Muscle Mass in Progressive Supranuclear Palsy in Comparison with Parkinson's Disease: A Preliminary Retrospective Longitudinal Study. Muscles 1(3):143-151 2022.11.19

饗場郁子. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 進行性核上性麻痺. 週刊日本医事新報 10月1週号 No.5136 p.40-41 2022.10.1

Naomi Matsuda, Yasuyuki Takamatsu, Ikuko Aiba. Effect of therapeutic exercise on the balance of patients with progressive supranuclear palsy: A pilot study. Frontiers in

Neurology. DOI 10.3389/fneur.2022.955893 2022.9.13

Shunsuke Koga, Keith A Josephs, Ikuko Aiba, Mari Yoshida, Dennis W Dickson. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 93(9):919-929 2022.6.13

2. 学会発表

古泉龍一, 齋藤由扶子, 赤木明生, 陸 雄一, 宮原弘明, 曾根 淳, 吉田眞理, 岩崎靖, 饗場郁子. 症例4 原発性側索硬化症の臨床像を呈した進行性核上性麻痺の一例. 第58回名古屋臨床神経病理アカデミー 2022.7.2

榊原聡子, 饗場郁子, 犬飼 晃, 奥田 聡. 骨粗鬆症と診断したパーキンソン病患者の5年後の転機調査. 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会 2022.6.24

林 祐一, 饗場郁子, 下畑享良, 吉田眞理, 齊藤祐子, 若林孝一, 小森隆司, 長谷川成人, 池内 健, 中島健二, J-VAC study group. 大脳皮質基底核症候群における4R-tauopathyを示唆する所見および診断基準の検証. 第63回日本神経学会学術大会 2022.5.21

饗場郁子, 林 祐一, 下畑享良, 吉田眞理, 齊藤祐子, 若林孝一, 小森隆司, 長谷川成人, 池内 健, 中島健二, J-VAC 研究グループ. 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診断基準の検証. 第63回日本神経学会学術大会 2022.5.21

饗場郁子. Nonpharmacological Treatment of Elderly Patients with PD: A

Multidisciplinary Approach. 第 63 回日本神経学会学術大会 2022.5.21

横川ゆき, 饗場郁子, 犬飼 晃, 橋本里奈, 片山泰司, 齋藤由扶子, 榊原聡子, 佐藤実咲, 見城昌邦, 奥田 聡. レビー小体病における生命予後と機能予後. 第 63 回日本神経学会学術大会 2022.5.20

中村 亮一, 中柄昌弘, 熱田直樹, 藤内玄規, 伊藤大輔, 和泉唯信, 橋本里奈, 饗場郁子, 溝口功一, 金井数明, 青木正志, 柴田 俊, 伊藤千弘, 湯浅知子, 徳井啓介, 川頭祐一, 丹羽淳一, 道勇 学, 勝野雅央, 祖父江 元. SOD1-G93S 変異陽性筋萎縮性側索硬化症患者の臨床遺伝学的特徴. 第 63 回日本神経学会学術大会 2022.5.18

池田 彩, 舩山 学, 吉田眞理, 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 謙, 祖父江 元, 服部信孝, JaCALS. Two novel variants in CHCHD2 associate with TDP-43 pathology among amyotrophic lateral sclerosis. 第 63 回日本神経学会学術大会 2022.5.18

橋本里奈, 佐藤実咲, 榊原聡子, 見城昌邦, 齋藤由扶子, 横川ゆき, 片山泰司, 饗場郁子, 犬飼 晃, 奥田 聡. 筋萎縮性側索硬化症におけるモルヒネの有用性と安全性についての検討. 第 63 回日本神経学会学術大会 2022.5.18

H. 知的財産権の出願・登録状況 (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	臨床研究部	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	教授	矢部一郎
北海道大学	化学反応創成研究拠点	医学研究院 客員研究員	谷川 聖
		主任研究者 教授	田中伸哉
東京医科歯科大学	脳神経病態学	主任教授	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	みなと認知症疾患医療センター長 (兼 脳神経内科部長)	大久保卓哉
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
金沢大学附属病院	脳神経内科	助教	坂下泰浩
東京慈恵会医科大学	内科学講座(脳神経内科)	准教授	仙石鍊平
東京都健康長寿医療センター	脳神経内科	非常勤医	松原和康
		研究所所属医師	松原和康
	放射線診断科	部長	徳丸阿耶
国立精神・神経医療研究センター	神経病理 (高齢者バイオリソースセンター)	部長	齊藤祐子
	臨床検査部	医長	高尾昌樹
	臨床検査部	部長	高尾昌樹
国立長寿医療研究センター	臨床検査部	医師	佐野輝典
	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
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	神経内科部長/神経難病研究室室長	長谷川一子
愛知医科大学 加齢医科学研究所	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	医員	酒井素子
国立病院機構大阪刀根山医療センター	難病センター	センター長/脳神経内科 担当部長	藤村晴俊
		副院長	藤村晴俊
		リハビリテーション科部長	井上貴美子
		医員	森 千晃
		医員	齋藤朋子
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科学講座 脳神経内科学分野	教授	花島律子
	医学部医学科脳神経医科学講座 神経病理学分野	病棟医長/講師	瀧川洋史
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	医歯薬学域	准教授	寺田 整司
	学術研究院医歯薬学域精神神経病態学	客員研究員	三木知子
きのこエスポール病院	精神科	医師	三木知子

研究機関		職名	研究者氏名
岡山大学大学院	精神神経病態学	客員研究員	横田修
きのこエスポール病院	精神科	院長	
慈圭病院	精神科	病棟医長	安田華枝
国立病院機構医王病院	脳神経内科	特命副院長	石田千穂
		院長	駒井清暢
		医長	本崎裕子
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	副院長／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
		准教授	金澤 雅人
	脳研究所 遺伝子機能解析学	教授	池内 健
		教授	柿田明美
脳研究所 病理学分野	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
脳神経センター阿賀野病院		診療部長	豊島靖子
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
国立病院機構宮城病院	脳神経内科	医長	松本有史
山形県立保健医療大学	保健医療学部	教授	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	神経病理解析室	特別客員研究員	新井信隆
東京都立病院機構東京都立墨東病院	脳神経内科	医長	渡邊睦房
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
名古屋大学大学院医学系研究科	臨床研究教育学	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
日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第二病院	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
社会福祉法人仁至会 認知症介護研究・研修大府センター		センター長	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
		講師	久保田暁
大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子ども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
東京都健康長寿医療センター	高齢者ブレインバンク	事務局長 常勤特任研究員・脳神経内科	
東京医科大学病院	脳神経内科	兼任教授	
国立病院機構東名古屋病院	脳神経内科	医師	齋藤由扶子